





فكُّ شفرةِ الظلامِ

البحث عن الأسباب الوراثية لداء الزهايمر

رادولف إي. تانزي

آن ب. بارسون

تعريب

د. سامر عبد المحسن الأيوبي

مكتبة العبيكان

فك شفرة الظلام

البحث عن الأسباب الوراثية لداء ألزهايمر

رادولف إي. تانزي

آن ب. بارسون

تعريب

الدكتور سامر عبد المحسن الأيوبي

مكتبة العبيكان

فك شفرة الظلام

Original Title:

Decoding Darkness

The Search For The Genetic Causes Of Alzheimer's Disease

Published by Perseus Publishing- Cambridge, Massachusetts

الرياض 11595، المملكة العربية السعودية، شمال طريق الملك فهد مع تقاطع العروبة، ص. ب. 62807
Obeikan Publishers, North King Fahd Road, P.O. Box 62807, Riyadh 11595, Saudi Arabia

الطبعة العربية الأولى 1425هـ ـ 2004م

ISBN 9960 - 40 - 316 - 5

ح مكتبة العبيكان، 1424هـ

فهرسة مكتبة الملك فهد الوطنية أثناء النشر

بارسون، ان ب

فك شفرة الظلام البحث عن الأسباب الوراثية لداء ألزهايمر. / آن ب. بارسون؛ رادولف إي تانزي؛ سامر عبدالمحسن الأيوبي. ـ الرياض، 1424هـ

504ص؛ 14 × 21 سم

ردمك: 5 - 316 - 40 - 9960

1 ـ الزهايمر (مرض)

أ. تانزي، رادولف ي (مؤلف مشارك)   ب ـ الأيوبي، سامر عبدالمحسن (مترجم)

ج. العنوان

ديوي: 616,831   1424 / 1041

رقم الإيداع: 1424 / 1041

ردمك: ISBN 9960 - 40 - 316 - 5

إلى نونانز وجميع الأشخاص

الذين يعانون من المرض

وإلى

آن م. رودولف أ. تانزي وكاثرين وكريستوفر روجرز

المحتوى

فهرس الأشكال

كلمة شكر

ولدت فكرة هذا الكتاب في شارع ستورو في بوسطن في 7 تشرين الثاني/نوفمبر سنة 1995. كان مطلع النجوم في ذلك اليوم في جريدة بوسطن غلوب يوحي بالانطلاق. كانت النصيحة: «ألغ كلمة مستحيل من قاموسك». منذ ذلك الحين، أبعدت دائرة واسعة من الناس تلك الكلمة جانباً وشجعتني على المضي في مشروع هذا الكتاب في كل خطوة من الطريق. الأمر الأكيد هو أنه يستحيل أن نشكركم بما يفيكم حقكم.

وبالخاصة، فإننا ندين بالشكر لجوي غلينر، لمشاركتنا في ذكريات زوجها ودعمها المتحمس؛ ولكايني ونغ، لوصفه الدقيق للعلوم في مخابر جورج غلينر، ولجيم غوسيلا، لتوجيهاته الهامة ولتدقيقه للحقائق خاصة فيما يخص عمل هنتنغتون؛ ولدينيس سيلكوي، لقراءته الدقيقة للكثير من الفصول، ولتصحيحاته المفيدة، ولمساهمته في الكثير من التفاصيل المهمة؛ لبيل كومر، لمداركه الحكيمة التي لا حصر لها في عالم الدوائيات ولكونه معلماً ذكياً؛ لروبرت تيري،

لوضعه الخلفية التاريخية و لكونه أيضاً معلماً ذكياً؛ لويلما واسكو، وجون هاردي، ومايك مولان، وجيري شيلينبيرغ، وكريستين فان برويكهوفن، وديل شينك، وجون بريتنير للكم الهائل الذي قدموه ولمراجعتهم لأقسام مختلفة؛ ولبول رايا، لباب مشاورته المفتوح؛ ولجين بول فونساتيل، لإرشاداته العميقة في علم الأمراض العصبية؛ ولكاثلين أوتينا، لشروحها الصبورة؛ ولشريكينا الحميمين ـ ستيف واغنر وسام سيسوديا ـ اللذين ندين لهما بالكثير. كما أننا مدينان أيضاُ لكارميلا أبراهام و دورا كوفاكس، لأفكارهما وللسماح لنا باستعمال مجموعة صورهما. يستحق هنري فيسنيفسكي كل الثناء والتقدير وقد ترك لنا بعد وفاته مراجع كثيرة، إضافة إلى تفويضه لنا برواية بعض القصص الممتازة.

منحت عائلة نونان لهذا الكتاب الحقيقة الواقعية التي لا تقدر بثمن عما تواجهه العائلات المعرضة للخطر. لذلك لا نستطيع أن نعبر عن جزيل امتناننا لكم جميعاً، جولي، وبات، ومالكوم، وإيريك، وفران، والآخرين من العائلة بمن فيهم الأزواج والزوجات لمشاركتنا معهم في لحظات حياتهم و إضفاء قوتكم كعائلة علينا جميعاً.

إن كنا قد استطعنا أن نعطي التفاصيل بدقة، فإن ذلك يعود بالفضل إلى المزيد من الآخرين: ميري آن أندرسون، ولاري ألتستايل، ومارك باكستر، وميريل بنسون، وكاثرين

بيك، وديبوره بلاكر، وداني تشن، وألان كوهين، وليندا كورك، وبيتر ديفيس، وكفن فيلسنشتاين، وبلاس فرانغيون، وروبرت كاتزمان، وكيفن كنسيلا، وفيرجينيا لي، وإيفان ليبربرغ، وريتشيل نيفي، وتوني بالادينو، وهنتنغتون بوتر، ورتشارد روبرتس، وكاثلين سويدنر، وجون تروجانوفسكي، وبول وتكنز، وبروس يانكنر، وتابعي سيبيا السابقين، وكل من قدم خبراته.

نقدم عرفاننا أيضاً لمجموعة العاملين في قسم المجموعة الخاصة في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، لتوفير الأوراق الخاصة بجورج غلينر؛ ولبرنامج التاريخ الشفهي، قسم المجموعة الخاصة في جامعة كاليفورنيا، لوس أنجلس لسماحه بالاعتماد على مقابلة التاريخ الشفهي التي أجرتها مع رودي لمنحة بيو العلمية في مشروع التاريخ الشفهي والأرشيف للعلوم الطبية الحيوية لرعايات بيو الخيرية؛ ولموظفي المكتبة الملبين بالمساعدة في مكتبة كاونتوي الطبية في جامعة هارفارد و في مكتبة بوسطن العامة.

يستحق أعضاء وحدة الوراثة والهرم في مشفى ماساتشوستس العام التقدير والثناء لا لمساعدتهم المبذولة فحسب، بل أيضاً لإفساح المكان لهذا المشروع. نقدم الشكر لكل منكم، ويلما واسكو، ودورا كوفاكس، وآشلي بوش، ودونا رومانو، وتاي - وان كيم، ديردي كوتور، ودينيس مك دوغول.

لحسن الحظ، فإن أحد أعضاء المجموعة السابقة كان روب موار، وهو عالم في كيمياء البروتينات تدين الكثير من صفحات الكتاب لموهبته الرائعة في رسوم الكومبيوتر.

تنبع حقيقة أن هذا الكتاب قد أخذ شكلاً ثلاثي الأبعاد من الجهود الغيورة لثلاثة ناشرين. شكراً لك، جيفري روبنز لتحمسك لهذا المشروع ولتبنيك له. شكراً لك، دو كوفر، عميلاً فائق الفطنة والاحتضان. وشكراً لك، أماندا كوك، لقراراتك الحكيمة حول المحتوى ولكونك محررة من الطراز الأول. لقد مكّن فريق إنتاج الكتاب، الذي ترأسه ماركو بافيا، الكتاب من أن يتمخض إلى الوجود: شكراً جزيلاً لجميع جهودكم.

عندما لوحت كلمة المستحيل بالتهديد، قهرتها الأسرة والأصدقاء الخلّص. نرغب إليكم أن تعلموا ـ كل واحد منكم ـ كم يعني لنا صمودكم معنا.

ر.إي.ت وآ. ب. ب

مقدمة

لا يقارن إلا النادر من الكوابيس في هذه الحياة بالرعب الذي يجلبه داء ألزهايمر. إن أكثر المظاهر الغدارة حقاً لمرض الدماغ المميت هذا هو أنه لا يمحق دماغ الشخص فحسب، بل أنه يفعل ذلك قبل أن ينهي حياته بسنين. ذلك أن أعراضه المبدئية بالنسيان وتبدلات الشخصية تقترب كثيراً من الحالات الطبيعية بحيث أنها كثيراً ما تمر دون أن تلاحظ؛ وحتى عندما تلاحظ، فإنها تبقى لفترة طويلة دونما تفسير. عندما يبدأ المريض بإدراك ما يحصل، فإن ذلك لا يجلب إلا إرباكاً معذّباً لكل من المريض والقريبين منه. ماذا يمكن أن يكون أسوأ من أن تشاهد شخصاً عزيزاً يتهاوى فكرياً، إلى أن لا يستطيع في النهاية أن يتعرف على الوجوه أو المحيط أو حتى نفسه؟

إن الحد الأكثر صرامة من المعاناة الجسدية في داء ألزهايمر هو الألم العاطفي الذي يحس به المريض والمشاهدين العاجزين حوله. تقول جولي نونان ـ لوسون: «لا يمكن لمن لم يقاسي من المأساة أن يفهمها، ولا حتى خلّص صديقاتي».

شاهدت جولي، مع شقيقاتها الأربع وأشقائها الخمسة، أمها جوليا تاترو نونان تقضي نحبها بسبب شكل نادر من داء ألزهايمر يصيب الشخص في منتصف العمر ويعبر إلى 50 في المئة، وسطياً، من الأبناء. بالتالي فإن جميع أولاد جوليا العشرة، والذين تتراوح أعمارهم الآن من ست وثلاثين إلى ثمان وخمسين سنة، يحملون عبء أنهم معرضون وراثياً للخطر.

كان متبلوراً في ذكرياتهم لأمهم كم كانت تحب أن تغني. بينما هم يكبرون، كانوا ينحشرون في السيارة في أيام الصيف الحارة، يرتدون ثياب السباحة، يقودهم غناء جوليا بجذل أغنية بعد أخرى وهي تصدح على طول الطريق إلى شاطئ مانوميت في ساحل ماساتشوستس الجنوبي. عندما كانت جوليا في بداية الأربعينات بدأت بدون تفسير تغني أقل وتنحدر في مزاج اكتئابي، وتبعها أولادها إلى مستنقع من القلق، والمشاكل، والأذى. كانت أغنيتها الضائعة أغنيتهم الضائعة.

كان ارتكاس عائلة نونان للمرض هو ألاّ يقفوا متفرجين. مما يثير الإعجاب أنهم، وكذلك المئات من العائلات الأخرى المعرضة للخطر، قدموا مساهمات لا تقدر بثمن للأبحاث، فساعدوا الآلاف منا الذين نشكل المجتمع العلمي لداء ألزهايمر في محاولة نبش الجذور الجزيئية للمرض. بدون مساعدتهم فإن السرد التالي للتقدم الهائل الذي أنجزناه في وقت قصير بشكل

ملحوظ لم يكن ليوجد لكي يسرد. حين واجه خطر احتمال أن يجري المرض كالثور الهائج عبر أجيال من عائلتهم الكبيرة، وضعت عائلة نونان د.ن.أ أفرادها تحت تصرف الباحثين في مشفى ماساتشوستس العام في بوسطن. هناك تحت ذلك السقف بشكل أساسي، عملت على البحث في أسباب داء ألزهايمر منذ بداية الثمانينيات، وأنا أعمل الآن كمدير لوحدة الوراثة والهرم في المشفى. على الرغم من أن الكلمات تعجز عن أن تصف بالكامل المخاوف والخسائر التي تواجهها العائلة المصابة بداء ألزهايمر، فإن شيئاً يسيراً من أحاسيس عائلة نونان يظهر بين سطور هذه الفصول.

عندما اكتشف طبيب مرض جوليا في سنة 1967، كان يظن أن ذلك النمط من الخرف محدود في الأشخاص في منتصف العمر. لم يمض الكثير من الوقت حتى تم إدراك أن الآفات النموذجية ـ اللويحات النشوانية النموذجية والكتل المتشابكة من الألياف العصبية التي تهيمن على نسيج الدماغ ـ تظهر أيضاً في الأشخاص المتقدمين في السن الذي يعانون من الخرف الشيخي، وبتكرار منذر بالخطر. منذ ذلك الحين صار ينظر للمرض بمظهرين اثنين. النوع النادر جداً، والذي يبدو أول ما يبدو في الأشخاص دون الستين من العمر، يعرف بداء ألزهايمر ذو البداية الباكرة. وهذا هو النوع الذي أصاب عائلة نونان. عندما تحل نفس إمراضية اللويحات والكتل المتشابكة

على الأشخاص في عمر الستين أو أكثر، فإنها تسمى بداء ألزهايمر ذو البداية المتأخرة. إن النوع الأخير شائع جداً لدرجة أنه يصيب في هذا البلد (الولايات المتحدة) 20 في المئة من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم من خمس وسبعين إلى أربع وثمانين سنة، وقد ذكر أنه يصيب أكثر من 40 في المئة من الذين تبلغ أعمارهم خمس وثمانين سنة أو أكثر. لا يحصد أي مرض عصبي تنكسي مثل هذا العدد من الأرواح.

على الرغم من أن أعباء المرض صارت واضحة، فحتى الثمانينيات كان داء ألزهايمر يعتبر مرضاً غير جدير بالاهتمام، مرضاً لا يستجذب الكثير من الاهتمام في مجال الأبحاث. بدأ أولئك الذين يدرسون المرض يصلون إلى الاعتقاد بأن الشكل المبكر وراثي، وبالتالي فهو نتيجة لخطأ في الجينات. أما الحالات ذات البدء المتأخر، فقد كان يعتقد من ناحية أخرى أنها تتسبب من مؤثرات بيئية، وليس عن طفرات في الجينات.

بِشكل عام، فإن إصابة داء ألزهايمر للمتقدمين في السن أطفأت اهتمام الباحثين. للأسف كان الرأي يقول: لماذا العمل على مرض ضحاياه على حافة القبر على أي حال؟ والأدق من ذلك، فإن التكنولوجيات التي كانت متوفرة لاكتشاف المعقد الغامض للدماغ البشري كانت محدودة. حتى اليوم، على الرغم من مرور عقدين على الخطى الجبارة في العلوم العصبية، فإن التناقض الجوهري لا يزال مستمراً. لقد زين الدماغ البشري

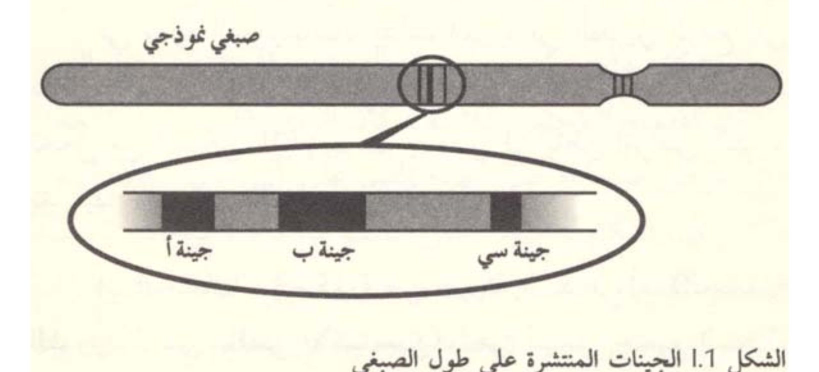
العالم بالأشياء الرائعة التي صنعها ـ الكومبيوترات فائقة السرعة، والطائرات النفاثة، والأبنية التي تناطح السماء، والأدوية القوية ـ وحتى بالماسحات الفعالة مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير الطبقي المحوري التي تقدمت بمحاولاتنا لفهم الدماغ كما نفهم القلب والرئة.

مع ذلك، وكما يقول ستيفن فنسنت، وهو عالم أعصاب في مشفى مك لين خارج بوسطن، بشكل ملائم جداً: «إن دماغنا يقضي وقتاً صعباً وهو يحاول أن يفهم ذاته. وهو لا يزال جاهلاً تماماً بالكيفية التي يعمل بها كعضو موحد يجعلنا أفراداً متميزين». يلاحظ فنسنت أنه حتى دماغ البزاقة، وكيف يمكّن البزاقة بأن تكون بزاقة، يحير العلماء. إذا كان من الصعب فك شفرة ألغاز الدماغ السوي، فتخيل الصورة المحيرة التي يقدمها الدماغ المريض.

في بداية الثمانينيات، بدأت الثورة في الطريق الرائع إلى داخل عنصري العالم الأحيائي الحيويين ـ الجينات والبروتينات ـ تجعل من الممكن القيام ببحث يفحص في باطن أمراض البشر، بما فيها تلك التي تستولي على الدماغ.

إن الجينات، المكونة من جزيئة ال د.ن.أ ـ (الحمض النووي الريبي ناقص الأكسجين)، هي أساس جميع الخلال المتوارثة في جميع العضويات الحية على سطح الأرض. إن كل

جين هو نص كيميائي خطي، رسالة خاصة مشفرة مؤلفة من الأسس النكلوتيدية الأربعة ـ أدنين A، غوانين G، تيمين T، سيتوزين C. وكل من الجينات هي جزء ومغلف من خيط د.ن.أ أطول بكثير ـ هو الصبغي. لذلك فإن الجينات ببساطة هي عبارة عن رموز لمعلومات موروثة منشورة بشكل متقطع على الصبغي. يملك الإنسان ثلاثة وعشرين زوجاً من الصبغيات ـ واحد من كل زوج موروث من الأم وواحد من الأب ـ مما يعطينا نسختين من حوالي 100،000 جين. توجد المجموعة المتكاملة هذه داخل نواة جميع الخلايا تقريباً. على الرغم من أن كل منا يرث نسختين من كل جين نوعي، فإنه يوجد في الواقع أنماط مختلفة كثيرة من كل جين يتواجد في مجمع الجينات العام في المجموعة السكانية، يمكن لأي منها أن يورّث. يمكن أن تختلف الأنماط الكثيرة من نفس الجين ببعض الأسس القليلة فقط.



الشكل I.1 الجينات المنتشرة على طول الصبغي
رسم: روبرت د. موار

حيث أن الجينات والبروتينات أساسية جداً في القصة التي ستتلى، تصور، كما أفعل أنا كثيراً، بأنها عبارة عن شخصيات في مسرحية. كما هي حال الملوك، فإن الجينات نوعاً ما تبقى متوضعة على عروشها داخل نوى الخلايا. ولكن كل جينة تقريباً تعطي رمزها الحيوي لصنع بروتين ما، مع كون البروتينات مثل العبيد في عالم الأحياء. حالما تصنع البروتينات بناء على شفرة الجينات فإنها تقوم بكل عمل مهم تقريباً في نجاة العضوية. يترواح هذا العمل في الإنسان من صنع نسج للأعضاء، إلى صنع أنزيمات تحدث تبدلات كيميائية من أجل هضم الطعام والحاجات الأساسية الأخرى، إلى كل شيء آخر عملياً يحافظ على الترليون خلية في الجسم سعيدة وعاملة.

الأهم من ذلك هو أن الجينات تعطي التعليمات للبروتينات. لذلك فإن بينة الجين وبروتينها الموافق مترابطان. إذا حدث أن احتوت جينة على خطأ فادح، أي طفرة، في تسلسل أسسها، فإن صنع البروتين الموافق قد يتعطل. ولكن، في بعض الأحيان، قد ينجو البروتين المعيب، وتمارس بنية الحموض الأمينية المعيبة نشاطها الاعتيادي. حسب مقدار الانحراف عن الطبيعي، يمكن أن يؤدي ذلك إلى حصول مرض معين.

في سنة 1980، في ضربة حظ وتوقيت موفقين، صدف أن دخلت في فريق انطلق ليظهر تكنولوجيا غريبة لإيجاد جينات المرض وبروتيناته. في ذلك الزمن، لم يكن قد حدد إلاّ عدد

ضئيل جداً من الجينات البشرية. ذلك أن هذه الجينات تتوضع في سواد نواة الخلية، صغيرة إلى أبعد حد وغامضة. بالنسبة إلى شخص في الحادي والعشرين من عمره والذي كان مفتوناً أساساً بالجينات، فإن الوقوع على أعتاب هذه المهمة (التي يرأسها جيمس غوزيلا في مشفى ماساتشوستس العام) كان أبعد من كل ما حلمت به عن مستقبلي المهني. تضمنت هذه التجربة محاولة تحديد العيب الجيني الذي يكمن وراء داء هنتنغتون، وهومرض تنكس عصبي، والذي ربما مثل داء ألزهايمر قد آذى البشرية منذ أمد سحيق. إن الحصيلة المذهلة لم تضع جينة هنتنغتون وعيبها في متناول اليد فحسب، ولكنها علمت الباحثين أيضاً طريقة انطلقوا بها في ملاحقة الجينات المعيبة التي تكمن وراء آلاف من الأمراض الأخرى.

وبالمصادفة، مباشرة على أعقاب النصر في داء هنتنغتون، حصل فتح في داء ألزهايمر تزامن مع مسار من الأبحاث كان مشروع هنتنغتون قد ساقني إليه. لقد وجدت نفسي فيما بدا وكأنه موقف مثالي. كنت متأكداً، وكلي طاقة وحماس، بأنني لو طبقت نفس الطريقة التي تعلمتها من مشروع هنتنغتون، فإنني سأستطيع أن أحدد الجينة الطفرة المسؤولة عن الشكل النادر ذي البدء المبكرلداء ألزهايمر ـ وهي خطوة أولى قد تؤدي إلى علاج كل من الشكلين الباكر والمتأخر من المرض.

لم نكن أنا ولا أحد آخر يعمل في نفس الأبحاث ندرك

عمق المستنقع الذي كنا نتجه نحوه. لم يكن عمل التحري في داء ألزهايمر منذ ذلك الوقت، ذلك العمل الذي يقوم به عدد متزايد من العلماء من اختصاصات مختلفة وقارات مختلفة، لم يكن سوى عملاً سوياً. مع ذلك في أقل من عقدين انتقلنا من معرفة القليل فقط عما يسبب خرف ألزهايمر ـ والذي هو التعبير الظاهر على تنكس الخلية الدماغية الشديد ـ إلى معرفة ما يجري بشكل غير سوي على عدة جبهات. لكن لا نزال مع ذلك في حيرة عن الكيفية الدقيقة التي تحصل فيها الأمور.

إن الخيط الرابط لهذا الكتاب هو التطور خطوة بخطوة، لنظرية معينة لاقت دعماً واسعاً. تقدم هذه النظرية تفسيراً يسهل تصديقه ليس فقط إلى الحد الذي جعل المئات منا يبيعونها أنفسهم، بل إن كل شركة أدوية كبيرة تقريباً وعدد لا يحصى من شركات التكنولوجيا الحيوية بصدد أن تصمم جيلاً جديداً من الأدوية بالاعتماد على مبدأ النظرية الأساسي. مع بداية سنة 2000 فإن أول هذه العلاجات، بعد أن أظهر نتائج مشجعة على الفئران، قد بدأ بالتحدي الأقصى ـ الاختبار على البشر. حتى نحن الذين ساهمنا في بناء أساس النظرية نميل لأن نبهر عجباً. حتى وقت قريب، كانت فكرة احتواء الضعف الذهني عقيمة مثل محاولة كبح تيار نبع من التفجر. إن كوننا الآن في نقطة اختبار أدوية مشتقة من هذه النظرية العجيبة أمر يبدو وكأنه معجزة.

هناك نظرية تنال الكثير من الاهتمام، وقد ترسخت في علم الجزيئات الوراثي، وهي تتعلق باللويحات النشوانية التي هي توضعات من البروتين التي تغمر النسيج الدماغي لمريض ألزهايمر بشكل غير طبيعي. إن المقدمة المنطقية للنظرية النشوانية هي أن هذه التوضعات ـ أو الليفات التي تشكل وحدة جزئية منها ـ ملومة مباشرة بالضياع الوحشي للعصبونات. تمثل هذه النظرية وجهة نظر مهيمنة، ولكن يجب أن نتذكر أنها لا تزال مجرد نظرية. قد تظن أنه بسبب تلقيها مثل ذلك الدعم القوي فإن هناك اتفاقاً عاماً حولها، لكن الأمر ليس كذلك. لا يزال الكثير من الخبراء من داخل وخارج الحقل ينظرون إلى أي نموذج دوائي ينشأ عنها على أنه رمية بعيدة ضالة.

مع أن النظرية النشوانية تبقى أكثر تفاسير داء ألزهايمر شعبية، فقد برز الكثير من النظريات الأخرى وما نتج عنها من تصميم لأدوية لا تزال قيد الأبحاث والتطوير.مع أن كتاب فك شفرة الظلام هذا يبحث ويفحص هذه العلاجات الكامنة بعمق أقل، فإنه يحاول أن يظهر أن هذا المجال الغني من المنظورات هو في الواقع الجائزة الحقيقية. لقد كان هناك زمان انتقد فيه حقلنا بأنه ينعق دائماً عن مدى قربه من الوصول إلى دواء فعال. أما اليوم، فقد أصبحت إزالة جلاد المرض احتمالية قائمة وليس مجرد حلم عابر.

وأخيراً، فإن حقل أبحاث داء ألزهايمر قد اكتسب سمعة

معينة بأن أعضاءه متقدون ومشاكسون ومندفعون ـ وهناك لحظات مر فيها مثل ذلك. لكن ما لم يتكلم عنه ويكتب عنه هو مدى الصداقة الحميمة التي نمت عبر السنين بين الكثيرين منا. مع أننا قد لا نتوافق دائماً طوال الوقت، فإننا قد حُشرنا معاً ضد عدو أكبر بكثير. تحية قلبية لجميع الزملاء الكثر، ونرجو من الله أن نصل قريباً إلى الجواب.

أذاع الوالد الفخور الأنباء عبر الهاتف لعائلته وأصدقائه في أغاوان، ماساتشوستس وفي كل مكان آخر. «إنهما توأم، بارك الله فيهما، لقد وضعت ليل توأماً من ابنتين متطابقتين». لم يمض وقت طويل حتى كانت الصغيرتان جوليا وأغنيس تتعثران في خطواتهما الأولى وتجران بعضهما إلى اللعب الشقي. لقد كانتا نسختين طبق الأصل، من خصلة الشعر الذهبي المفتول إلى الركبتين المدورتين ـ عدا عن غمازة عميقة كانت عند جوليا على الخد الأيسر بينما كانت عند أغنيس على الخد الأيمن. كان الزمن في العشرينيات من القرن العشرين، وهي الأيام التي ظهرت فيها اسطوانات التسجيل الدوارة الجديدة وسيارات تي الرياضية، والتي كانت فيها حقيبة الطبيب السوداء تحتوي أولاً وأبداً على سماعة وزجاجات من المورفين. كانت ذراع الطب لا تصل لأبعد من الجلد؛ وكان مصدر معظم الأمراض أعقد من أن يُدرك. لقد كانَ الناس يعلمون عن الجينات ـ في حالة التوأم الحقيقي، أنها جينات متطابقة ـ لكن الجينات كانت بعيدة المنال

مثل الحمم في مركز الأرض، ولم يكن أحد يعلم مم تركبت أو مدى جودة أو سوء مجموعة المورثات التي ورثها الشخص. ولذلك، مع أن جوليا وأغنيس تاترو أزهرتا فتاتين جميلتين مفعمتين بالحيوية والنشاط تنطلقان أبعد من الحياة، فإن أحداً لم يكن ليشك بالذي يكمن تحت السطح. ولم تظهر ولا أي إشارة لما سيحصل. تقدم المرض حثيثاً عبر مساره المؤذي بصمت مطبق، تماماً مثلما كان يفعل حتى قبل أن تعلم أمهما أنها حامل بهما.

1

اشطر، الصق، الطخ، اسبر

جاءت كوميض البرق، كإلهام من السماء.

إدوارد أو. ويلسون، «الطبيعيون»، في تعليقه على اكتشاف واتسون وكريك سنة 1953 لبنية الـ د.ن.أ

عندما كنت في الحادية والعشرين من العمر، وقد تخرجت لتوي من الجامعة، كنت قد أودعت في نفسي الفلسفة الطاوية بأنه كلما كان تدخلك في سير الطبيعة أقل، كلما كان الاحتمال أكبر بأن تجد طريقك الحقيقي في الحياة. جاءت هذه الحكمة من قصاصة من كتاب اكتشفته في المرحلة الثانوية ـ التاو تي شنغ. إذا رجعت بالنظر، فإنه يبدو أن سماحي لنفسي بأن «تنطلق حسب الأقدار» قد أثمر، لأنه في ذلك الخريف، ودونما مؤشر سابق، قدمت فرص العمر نفسها لي، وهي فرصة عرفتني على الطريقة العلميّة الجديدة المذهلة ودفعتني لاحقاً للعمل في الأبحاث على العلل الوراثية في داء ألزهايمر.

كان السبت يوماً غائماً من شهر أيلول/ سبتمبر سنة 1980، وبعد الصيف الهادئ بدا أن بوسطن قد تحفزت بعودة الخريف. كانت شوارع منطقة بيكون هيل الضيقة مكتظة بالسيارات، وكانت أبنيتها ذات الطوب المعوج مليئة بالسكان والطلاب الذين بدوا مشغولين في عملهم. حتى القوارب على نهر تشارلز التي تعبر الخط المائي بين بوسطن وكامبردج كانت تسرع باندفاع. بعد عدة أبنية شرقاً في شارع بلوسوم، والذي كانت تنحني خلف مشفى ماساتشوستس العام، كنا أنا وأعضاء فرقة فانتاسي الموسيقية نتحرك مثل مركب حمل بضائع ثقيلة. على الرغم من أننا كنا قد حرمنا النوم ولا نزال نترنح من آثار حفلة الليلة الماضية، فإننا مع ذلك استطعنا بمساعدة المصعد أن ننقل أدوات الفرقة الموسيقية إلى صالة الآلة الطائرة، وهي المكان الليلي في قمة فندق الهوليدي إن الذي كان يجتذب جميع الناس بدءاً من البحارة البرتغاليين الزائرين إلى مثقفي الطبقة العليا أحياناً.

قبل أربعة أشهر، في أيار/ مايو 1980، كانت جامعة روتشستر قد أرسلت بي إلى خضم العالم مزوداً بما كنت آمل أن يكون زاداً كافياً ـ شهادة البكالوريوس في كل من التاريخ وعلم الأحياء. ملأتني الأولى، بزمنها السحيق، بانطباع لا يمكن أن يمحى عن الأنماط والميول التي امتدت عبر القرون المؤرَخ لها. بينما تركتني الثانية، التي تشرق من المستقبل، مجفولاً أمام

أبي الهول وهو يحلق من الحاضر - ثورة علم المورثات الجزيئي. كان أفق علم الأحياء مليئاً باحتمالات معقدة فاقت كثيراً خيال صائدي الجراثيم أصحاب الأعمال الألمعية مثل لويس باستور، وروبرت كوخ، وبول إيرلخ.

في أثناء دراستي التاريخية، التهمت كتاب توماس كوهن بنية الثورة العلمية التهاماً وتبنيت نموذجه القيّم. تترقى مجموعة من المعتقدات مع مرور الوقت، ثم تهوي تحت وطأة الأزمات التي تقود حتماً إلى نظام آخر من المعتقدات يصعد ومن ثم يهوي بدوره، وهكذا إلى أن تتضح الصورة، كموجة تتدحرج نحو الأمام، بحيث يمكنك أن تستقرئ طبيعة الأزمة التالية والرؤى الجديدة التي ستتمخض عنها. الآن وقد أصبحت عالماً، أصبحت أكثر إدراكاً بأن النماذج التي نؤمن بها هي في معظمها خاطئة. في يوم من الأيام سيكون الدهر قد عفا عليها مثل الفكرة التي تخيلها فرانس ميزمير في القرن الثامن عشر، عن الكيفية التي يمكن تخليص الناس بها من الأمراض: صفهم مقابلين لأشخاص أصحاء في أنبوب من الماء، ودع كل مجموعة تمسك سلسلة معدنية طويلة، ودع القوى الإيجابية للمغناطيسية الحيوانية تتدفق من الأصحاء إلى المرضى، شافية إياهم بشكل معجز. لكي تنطلق الثورات العلمية، يجب أن توضع تساؤلات خول النظريات الحالية، وأن يمزق الوضع الحالي. منذ السنين التي قضيتها في روتشستر كنت دائماً أرغب

في إحداث الأزمة التالية، وأن أقدم الإلهام المسبب للتحول التالي في النموذج العلمي. ذلك هو التحدي العملي ـ طرح العقائد القديمة والاقتراب أكثر من الحقيقة.

لكن الثورة العلمية كانت أبعد شيء عن ذهني في يوم السبت ذاك على قمة فندق الهوليدي إن. لقد كنت في غمرة أزمة وجودية بعد انتهاء حياتي في الكلية. لماذا وجدت أنا؟ ما هي الحياة؟ كان يبدو أن العيش كموسيقي منفوش الشعر مبتذل والعزف مرة أخرى مع أصدقائي الموسيقيين من أيام الثانوية هو أفضل طريقة لاستعادة بعض المنظور. عندما كنت في العاشرة من عمري، سمح لي عمي جون بأن أنشر وأضم الأوكورديون الأحمر الذي كان يعزف عليه في المراكز القديمة في أرجاء مدينتنا كرانستون في ولاية رود أيلاند، ومنذ ذلك الوقت التصقت بمفاتيح البيانو والأدوات الموسيقية والحساسات الكهربائية. كنت أعزف البلوز والجاز والروك والبنك والإمبروف وبعض العزف الكلاسيكي. كان كل شكل يغذي الآخر. أصبحت أدرك أنني عندما كنت أعزف الموسيقى كل يوم ـ حتى ولو بشكل غير رسمي، كما كنت أفعل طوال مرحلة الكلية ـ كانت الحياة دائماً أفضل بالنسبة لي. وعندما لم أكن أعزف. كانت المصيبة تحِل بشكل أو بآخر.

مع انتهاء الكلية، ملأت الفراغ على لوحة المفاتيح الموسيقية في الكثير من فرق أصدقائي الموسيقية. ليلة بعد ليلة،

وأحياناً سبع ليال في الأسبوع، كنا نغني و ندور في الحانات المليئة بالدخان وفي النوادي المترفة المليئة بالمرايا المنتشرة بين ساحة كنمور في بوسطن وناحية بروفيدنس الشرقية. بعد جمع الأدوات المروع، وقريباً من الفجر، انقلبت عائداً إلى منزل والدتي في كرانستون للحصول على القليل من ساعات النوم الثمينة. إجمالاً، لم أكن أرى الكثير من ضوء النهار. على الرغم من أنني كنت أتخيل في أحلام اليقظة أحياناً أن يكون لي مستقبل مهني في الموسيقى إلا أن ذلك لم يكن محتملاً. منذ حادثة فقدت فيها وعيي على المسرح عندما صدمني الستراتوكستر القاسي الذي رماه رتشي بلاكمور من فرقة الشهرة البنفسجية العميقة، بدأت أفكر في مستقبل آخر.

كان عرض فرقة فانتاسي في فندق هوليدي إن تمريناً لجان ودين على أغنياتهم القديمة التي لا تزال جميلة. لا بد أن رائحة الخريف في الهواء قد أيقظت فيّ الرغبة بالمزيد من الثبات في حياتي، لأنه حالما رتبنا أشياءنا، مشيت في نزوة هوى عبر زاوية الطريق للنظر في إعلانات الوظائف في بناء بلفنش في مشفى ماساتشوستس العام. لفت نظري إعلاناً معيناً: «مطلوب مساعد في دراسة تبحث في وراثيات الأمراض العصبية. تلزم خبرة في الارتباط الجيني والهضم بالأنزيمات المقيدة. اتصل بجيمس غوسيلا»..

عندما كنت صبياً كنت أنظر إلى مشفى ماساتشوستس العام على أنه الجبل الأولمبي الذي يسكنه أنصاف القديسين الذين يرتدون المعاطف البيضاء أو الخضراء، والذين عليهم أن يهرعوا إلى مكان ما. كان والداي يديران خدمة سجلات طبية، وكثيراً ما كانا يأخذاني مع شقيقتي التوأم آن معهما عندما كانا يحضران أو يوصلان التقارير الطبية في المشفى. كان أحد الأمكنة التي تبدو من عالم آخر والتي زرتها في مشفى ماساتشوستس العام هو مدرج قبة إيثر، والذي يوجد في قمة عدد ضخم من الدرجات المقرقعة. هنا في هذا المكان، بعد أول عرض سنة 1846 للتخدير وهو نعمة الله التي أسبغها على الجراحة، أعلن جون كولنز وارن، «أيها السادة، ليس هذا بدجل!» سمعت أنه في مكان ما من المشفى توجد المشرحة، والتي كان يشار إليها على أنها «شارع ألن»، وهو الاسم السابق للشارع خارج بابها. كما كتب لويس توماس في شعر يحمل ذلك الاسم، لا يموت أحد أبداً في مشفى ماساتشوستس العام؛ بدلاً من ذلك فإن المرء «يتنهد ببساطة، ويدير عينيه، ويذهب إلى شارع ألن». لايزال حتى يومنا هذا، يردد أحياناً في المشفى تعبير لطيف يصف الموقف البغيض، عندما «ترسل شخصاً إلى شارع ألن» فإن ذلك يعني أنه قضى نحبه بالفعل.

منذ عمر باكر، وبدون شك بسبب تأثري بمهنة والديّ، كنت أتخيل أنني سأكون طبيباً. طبيب قلب. كيف يخفق ذلك

القلب دون أن يكون متصلاً بمأخذ كهربائي في الحائط؟ ولكن بعد أن بدأت الدراسة في الكلية، اختفت فكرة أن أكون طبيباً بسرعة، حيث جذب اهتمامي حقل علم الوراثة الجزيئي الذي كان يحيط بي من كل جانب. كان يمكن للمرء أن يحس بأن هناك شيئاً ضخماً على وشك الوقوع. كانت بذور هذا العمل قد بذرت قبل قرن من الزمن من قبل الناسك الأوغستنياني غريغور ماندل، والذي افترض سنة 1865 بعد سنين من التهجين الصبور للبازلاء في حديقة معبده في مورافيا، أن زوجاً من المكونات الصغيرة جداً والمختفية في الزرع يفسر كيف ينقل جيل من الأجيال خلاله ـ القشرة الملساء أو المجعدة، اللون الأخضر أو الأصفر ـ باحتمالية يمكن حسابها للبازلاء البنات.

الارتباط الجيني. الأنزيمات المقيِدة. يعود الفضل إلى طليعة من علماء الجزيئات في روتشستر في أنني تعلمت أداتي التعامل مع الجزئيات هاتين. فهما من بين الأدوات الأساسية التي تمكن العلماء من الوصل إلى داخل الـ د.ن.أ، وهو الجزيء المكون للجينة، مع أنه لم يعزل حتى الآن إلاّ عدداً قليلاً من الجينات من العضويات. الارتباط الجيني ـ حقيقة علمية جميلة استنتجت في مخابر توماس هنت مورغان في جامعة كولومبيا في أوائل القرن العشرين ـ كان أساس علم الوراثة الماندلي. إذا كانت أي قطعتين من الـ د.ن.أ تستمران في أن يتوارثا معاً خلال أجيال متعاقبة، فإن ذلك يدل على أنهما قريبتان بنيوياً في المجين. ساعدت هذه الملاحظة العلماء على

رسم خارطة مواقع الجينات على الصبغي، وهو شريط الـد.ن.أ الذي تتوضع الجينات على طوله كما تتوضع علامات الإنشات على طول مسطرة القياس ـ معظم ذلك في جينات العضويات الصغيرة. طبقتُ في روتشستر تحليل الارتباط عدداً لا حصر له من المرات لكي أتعقب وراثة جينات معينة في الجراثيم. كان الأمر يتطلب عدداً لانهاية له من الأجيال. تضمن العمل إطعام آلاف من المخلوقات الصغيرة، وجعلها سعيدة ومستعدة للتزاوج، فارشاً على الصفائح مزارعها المتكاثرة ومن ثم فارشاً المزارع من جديد، يفصل بين الجيل والآخر حوالي عشرين دقيقة.

الأنزيمات المقيدة، وهي أداة أخرى لا غنى عنها، تطبق على الموجة الأحدث من علم الوراثة ـ الهندسة الوراثية. تتألف هذه الأنزيمات من مواد كيميائية دقيقة مهدِمة تعمل كمقص، شاطرة الـ د.ن.أ. تأتي الأنزيمات التي يستعملها العلماء في معظمها من الجراثيم. إذا غزا فيروس جرثوماً، فإن أنزيمات الجرثوم المقيدة تقطع الـ د.ن.أ الفيروس في أماكن محددة، وبالتالي «تقيد» من قدرته على التضاعف والسيطرة على الجرثوم. تجند الجراثيم المفيدة في جهازنا الهضمي، على سبيل المثال، هذه الأنزيمات لكي تعطل العناصر الممرضة المهددة للجسم. عندما عزل العلماء هذه الأنزيمات من الجراثيم لأول مرة في السبعينيات، كانت الفكرة وراء ذلك هي أنه باستعمال الأنزيمات المقيدة لقطع ووصل الـ د.ن.أ، فإن الجراثيم يمكن

أن تستخدم لهدف آخر: يمكن للعلماء أن يدخلوا الجينات البشرية إلى داخل الجرثوم، وحيث أن الجراثيم تتضاعف بسرعة، فإنها يمكن أن تشكل مقادير كبيرة من نسخ إضافية للجين البشري، وبالتالي كميات كبيرة من البروتينات البشرية العلاجية مثل الأنسولين لعلاج داء السكري وهرمون النمو لعلاج اضطرابات النمو. ولكن حين صار العلماء ضليعين أكثر في تقسيم الشرائط الطويلة من الـ د.ن.أ إلى قطع صغيرة، بدا أيضاً كفكرة مفيدة أن تدرس ببساطة الجينات التي تنتمي للمجين البشري.

في روتشستر، حيث انجذبت إلى الهندسة الوراثية، تعلمت كيفية استعمال الأنزيمات المقيدة لقطع ـ أو هضم ـ الـ د.ن.أ؛ وكيفية لصق قطع الـ د.ن.أ مع بعضها بأنواع أخرى من الأنزيمات؛ وكيفية قياس أطوال مختلفة من الـ د.ن.أ. بالإجمال، اكتسبت احتراماً مطلقاً للمنطق الراسخ لعلم الوراثة. استطاعت القياسات أن تستبدل التخمين في العلم بدرجة عالية من إمكانية التنبؤ الصحيح.

في يوم الاثنين التالي لليلة الهوليدي إن الشاذة، ذهبت إلى مكتب الموظفين في مشفى ماساتشوستس العام للبحث عن وجود مكان شاغر في مخبر جيمس غوسيلا. بعد أن وجهوني

نحو وحدة علم الوراثة وجدت نفسي وجهاً لوجه مع غوسيلا نفسه. كان رجلاً طويل القامة ضخماً، ولم يكن يبدو أكبر كثيراً في السن مني وأنا في الحادية والعشرين، لكن شعره البني القصير، ونظاراته السوداء ثخينة الإطار، وبنطاله الجينز الجديد، وسلوكه العلمي الجدي كانوا على نقيض كبير مع شعري الأسود الكثيف الأجعد البالغ إلى الكتفين، وشاربي الأشعث، وبنطال الجينز المهترئ، وقميصي القطني قصير الأكمام الذي يحمل رسم «الموت الممتن» ـ كنت قد استبدلت العنصرين الأخيرين ببذلة في ذلك اليوم ـ بحيث أنني قدرت مباشرة أنه من المحتمل ألاّ نتلاءم وأنني لن أحصل على الوظيفة.

كان غوسيلا من أوتاوا كما علمت، ولقد حصل على شهادة الدكتوراه في علم الأحياء من مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا في شهر حزيران الماضي. بحماس واضح، وصف لي التجربة التي كان يديرها، والتي، إذا توفر التمويل الكافي، ستتطلب عمل الكثير من الفنيين. كان تصميم التجربة عظيماً، حيث أنها كانت تشتمل على طريقة عبقرية مختصرة لإيجاد وتحديد الجينات ـ أو بشكل أدق العيوب في الجينات ـ المرتبطة بأمراض البشر. حيث أن تكنولوجيا تحديد مكان جينة الجراثيم التي كنت قد تعلمتها في روتشستر لا يمكن أن تطبق على البشر ـ لا يمكن مد الآلاف من البشر على صفحة بتري الخاصة بزرع الجراثيم ولا تظهر أجيال جديدة كل عشرين دقيقة ـ فقد بدت

طريقة غوسيلا المختصرة بالغوص مباشرة وراء جينة بشرية ما معقولة بشكل فاتن بالنسبة إلي. من الواضح أن تشعبات المشروع في المستقبل بالنسبة لعلم الوراثة البشري وللطب ستكون هائلة، خاصة وأن الباحثين كانوا قد بدأوا لتوهم بإدراك العدد الكبير من اضطرابات البشر التي تنشأ عن جينات معيبة.

الطريقة التقليدية التي حاول فيها المجتمع الطبي أن يفهم أصل المرض كانت من خلال الأعراض ومن خلال تهتك الأنسجة والأعضاء. ولكن في الحقيقة، إن كل منهما بعيد عند نقطة نشوء الأمراض الموروثة بعد نقطة المطر المرشوشة من السحابة السوداء. المداخلة الأحدث، والأكثر دقة، ولكن المحدودة، هي عزل البروتين الذي يترافق مع مرض محدد ومن ثم العودة للوراء من بنيته لتحديد الجينة التي أنشأته. تحدد البروتينات المرتبطة بمرض بفحص السائل أو النسيج المتأثر بالمرضية وملاحظة البروتينات التي هي غير طبيعية في كميتها أو/ وفي طبيعتها. إذا كانت الجينة الموافقة للبروتين معيبة، فقد تكون الجينة هي المحدثة للمرض. إن الجينة المصابة بطفرة في فقر الدم المنجلي على سبيل المثال قد تم التوصل إليها بهذه الطريقة، بالتعقب بداية من بروتينها المترافق مع الخضاب.

ولكن هناك عائق في عمل علماء الوراثة وهو أن البروتينات المتعلقة بمعظم الأمراض الوراثية لم تحدد بعد. لذلك يستحيل عزل جيناتها. الأكثر من هذا فإن المرض يمكن

أن يشوه تنظيم أنواع كثيرة من البروتينات كأثر ثانوي. كما يلاحظ جيم غوسيلا اليوم: «إن فارقاً معيناً في بروتين ما لا يَعِد بأن يوصلك إلى الجينة المسؤولة بشكل أساسي عن أول وأهم تبدل معيب». أما عن المجاهر، فحتى مع أن قوتها تتحسن بسرعة، فإنها لا تزال ضعيفة جداً لأن تشاهد بها الجينات. لكن الجينات مع ذلك ساعدت على كشف المشاكل الصارخة المتعلقة بالصبغيات، مثل عندما يسبب وجود نسخة إضافية من كل أوجزء من الصبغي 21 تناذر داون.

«إنها فكرة قوية وثورية بشكل هائل»، ذلك ماقاله لي غوسيلا خلال مقابلة الوظيفة ـ «إيجاد جينة المرض بدون أي معلومات سابقة سواء عن بروتينها أو مكانها في المجين البشري». لكن الفكرة لم تكن قد وضعت بعد قيد الاختبار، وكانت تلك هي النقطة الحاسمة في المشروع ـ محاولة تحديد العيب الجيني الكامن وراء مرض موروث قاس معين كداء رقص هنتنغتون، والذي يعرف اليوم بداء هنتنغتون. هل كنت أعرف الكثير عن هنتنغتون؟ أعترف بأنني لم أكن أعرف الكثير، مع أنني كنت أدرك أن أحد أبطالي القدامى، المغني الشعبي وودي غوثري، قد توفي بسببه.

شرح لي غوسيلا بأن داء هنتنغتون، القاتل الذي لا علاج له، يخرب خلايا الدماغ المرتبطة بالتحكم بالحركة، مما يسبب اضطراباً حركياً يسوء بالتدريج. تسيطر حركات قلقة غير إرادية

إرتجاجية على ذراعي الشخص ورجليه ورأسه وجذعه. ومن هنا جاء تعبير الرقص الذي وصفه الطبيب جورج هنتنغتون سنة 1872. من بداية المرض حتى الموت، يستمر المرض عادة لمدة عشر سنوات أو أكثر، ويبقى المريض مدركاً تماماً لحالته. على العكس من داء ألزهايمر، فإن الخرف في داء هنتنغتون لا يأتي ليعتق الدماغ إلاّ في المراحل المتأخرة. الشيء الوحيد الجيد في داء هنتنغتون هو أنه نادر نسبياً، كما يشير غوسيلا، على الرغم من حقيقة أن الشخص إذا حمل طفرته الجسدية السائدة المسببة دائماً للمرض، فإن كل من أولاده معرض لخطر وراثة الطفرة وبالتالي السقوط ضحية للمرض بنسبة 50 في المئة. وحيث أن المرض لايظهر نفسه عادة حتى عمر بين الثلاثين والخمسين، فإن الشخص سيكون قد أنجب أصلاً ومرر الجينة إلى أولاده بدون علم.

إن محاولة التنقيب عن جينة هنتنغتون المعيبة، كما علمت من غوسيلا، كانت بشكل أساسي بسبب العمل الأساسي المبكر الذي حققته أرملة وودي غوثري، مارجوري. بعد إنشاء هيئة مكافحة داء هنتنغتون سنة 1967، عملت دون كلل لكي تجذب الاهتمام إلى المرض، وتساعد أولئك المعرضين له، وتستجذب مساعدات الدولة. كان من بين أولئك الذين هبوا لمساعدتها عائلة ليونور وكسلر، وهي امرأة ذات موهبة خاصة أجج تعرضها للمرض المقعد همة عائلتها. قبل وفاة ليونور سنة 1978

بكثير، أسس زوجها ملتون وكسلر مؤسسة مرض هنتنغتون بهدف دعم المجتمع العلمي ليخترع علاجاً مفيداً، حتى ولو كان تجريبياً جداً، لإيقاف داء هنتنغتون .

في سنة 1979، ابتدع ديفيد هاوسمان وهو عالم الأحياء الجزيئية في مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا، والذي عرف بإنجازاته الباهرة في أبحاث السرطان، ابتدع طريقة في الاتجاه مباشرة إلى د.ن.أ جينة مريض. كانت المداخلة النظرية، كما أخبرني غوسيلا، تختمر في مخابر كثيرة منذ السبعينيات. اشتملت هذه المداخلة على إيجاد واسمات في المجين يمكنها أن تكشف على أي صبغي يتوضع الجين المحدث للمرض. إن المجين البشري متشابه بشكل كبير عبر النوع البشري. لكن لوحظ أن الانحراف يمكن أن يبرز أحياناً على نحو غير متوقع في أسسه التي يبلغ عددها 3 بليون أساس. يمكن أن يكون الانحراف صغيراً إلى حد ضياع أساس واحد أو زيادته أو استبداله؛ أو أن يكون طويلاً إلى درجة أن يمتد إلى الآلاف من الأسس المتكررة الزائدة. يمكن أن تقبع الانحرافات في الجينة بذاتها. (ذلك هو السبب في أن كل جينة بشرية توجد بأشكال متنوعة كثيرة جداً، أو شكل مختلف، حيث أن الاختلاف المنفرد يؤدي إلى نمط مختلف). أو يمكن أن تحصل الانحرافات في الـ د.ن.أ غير الجيني، أي الامتدادات الواسعة عبر الصبغي التي لا ترمز لبروتين معين (انظر الشكل 1.1).

يعتقد العلماء بأن هناك بعض الانحرافات غير مؤذية في الـ د.ن.أ. ذلك أنها لا تسبب المرض. لكن هناك انحرافات أخرى تسبب المرض. شرح غوسيلا بأن الفكرة الجديدة البسيطة جداً، كانت استعمال الاختلافات البريئة لتعقب النمط المؤذي. لا يمكنك بسهولة أن تعرف طفرة المرض؛ لم يقرأ إلا القليل جداً من المجين البشري بحيث أن التسلسل المعيب لا يبزر متميزاً عن التسلسل السليم.

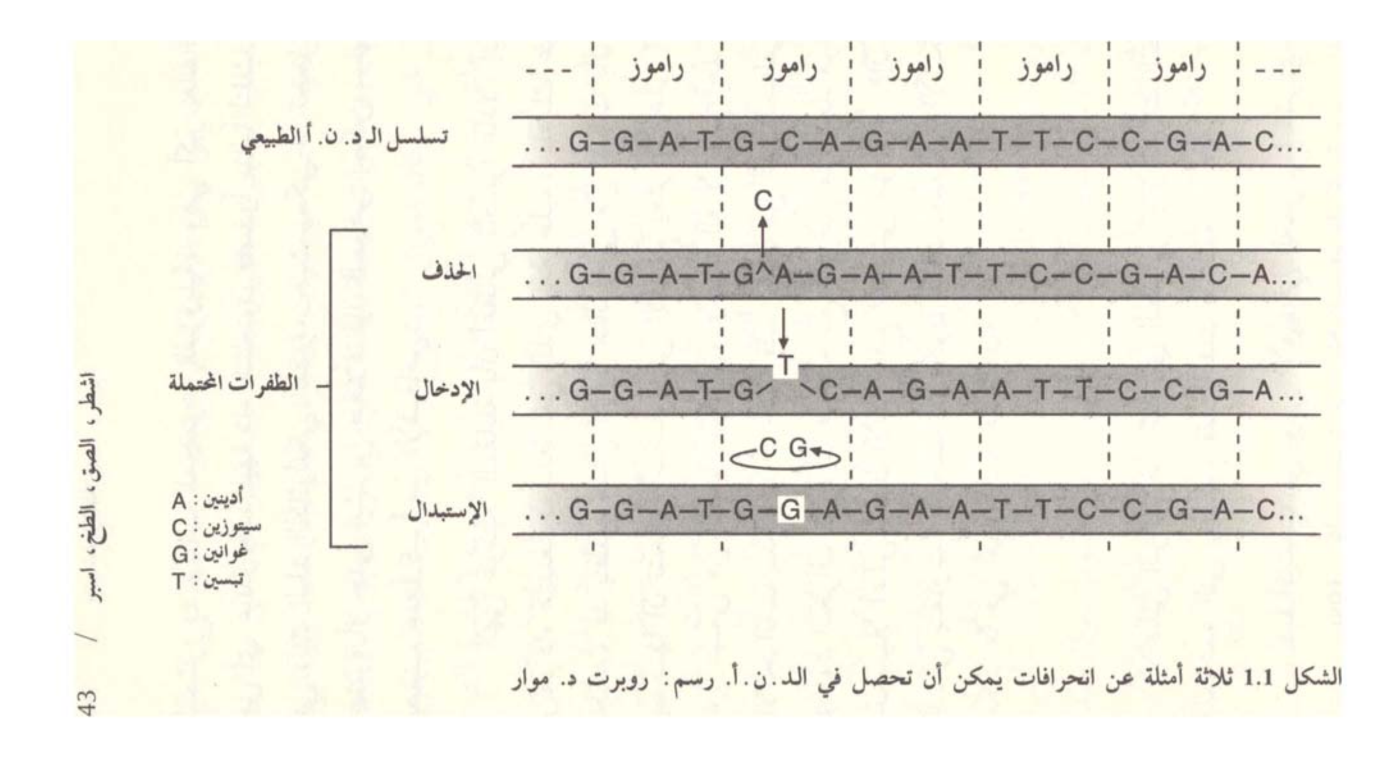
لكن ربما أمكنك أن تكتشف الانحرافات العشوائية في الـ د.ن.أ بمقارنة مجين أشخاص من المجموعة البشرية. وإذا وجدت، عبر التحليل الجيني، تغيراً عشوائياً يحصل دائماً تقريباً في أجيال من أفراد العائلة الذين حصل لديهم المرض، ولكن كان هذا التغير غائباً في معظم الحالات في أفراد العائلة الآخرين الذين لم يصابوا بالمرض يمكنك عندها أن تستنتج أن التغير الذي وجد يقبع قريباً من طفرة المرض في مدى ثابت من أسس المجين.

عاد إلى ذاكرتي عمل الارتباط الذي كنت أسيراً له في روتشستر جارفاً: إذا استمرت قطعتان من الـ د.ن.أ ـ مثلاً جينتان، أو كما في النموذج الذي يصفه غوسيلا، انحراف في الـ د.ن.أ وطفرة الجين ـ بأن يورثا معاً عبر الأجيال المتلاحقة، فإن ذلك يدل علٰى أنهما يقبعان قريباً من بعضهما بدنياً في المجين. إنهما يجلسان قريباً من بعضهما ـ على نفس الشريط

ذاته من الـ د.ن.أ ـ بحيث أنهما نادراً ما يفترقان في الانقسام المنصف، وهو النقطة التي تنقسم فيها النطف أو البيوض وتقدم فيها نسختا الشخص من الصبغيات للتبادل ويعاد جمع المادة الوراثية من الأبوين، ويمرر فيها هذا المجموع إلى الأبناء.

أشعل اقتراح هاوسمان في صيد الجينات، والذي عرضه على عائلة وكسلر وكذلك على جوزيف مارتن، الذي كان في ذلك الوقت رئيس قسم الأمراض العصبية في مشفى ماساتشوستس العام، ناراً عارمة. كان مارتن حريصاً جداً على العرض، وكذلك كانت نانسي وكسلر، إحدى بنات ليونور التي سرعان ما أصبحت مديرة مؤسسة الأمراض الوراثية. أصبح المشروع حقيقة حالما قدمت مشفى ماساتشوستس العام طلباً للتمويل ونالته من المؤسسة القومية للصحة حيث أن التمويل وجد بسبب المبادرة من الكونغرس بدعم التقدم في مواجهة داء هنتنغتون. أوصى هاوسمان إلى مارتن بأن يكون تلميذ هاوسمان البارز ـ جيم غوسيلا ـ الباحث الأساسي في هذه المغامرة.

في نفس الوقت كانت نانسي وكسلر على دراية بعائلة كبيرة في فنزويلا تحمل في تاريخها الإصابة بداء هنتنغتون. تبرعت بأن تقود فريقاً إلى أمريكا الجنوبية لجمع عينات الدم من أفراد العائلة. إن الكمية الكبيرة من الـ د.ن.أ المغربلة من الخلايا الدموية لأفراد العائلة الهنتنغتونية ـ من كل من الأفراد المصابين وغير المصابين ـ تكوّن أكثر المواد الخام أهمية



الشكل 1.1 ثلاثة أمثلة عن انحرافات يمكن أن تحصل في الد.ن.أ. رسم: روبرت د. موار

للمشروع، وكانت المجموعة الفنزويلية، وهي أكبر بعدة أضعاف من أي عائلة حدد فيها داء هنتنغتون مصدراً مثالياً لتلك المواد. في ذلك البلد الكاثوليكي الفقير، حيث يمكن أن تحمل المرأة عشرة أو حتى عشرين طفلاً، فإن المرض يمكن بسهولة أن يصيب عدداً كبيراً من الأشخاص.

أنهى غوسيلا المقابلة بأن أعطاني تحذيراً عادلاً. إن مجرد ربط داء هنتنغتون بالصبغي الذي يقع عليه، ناهيك عن عزل جينته، قد يتطلب سنين كثيرة. هناك حتى من يشكك بأن الفكرة يمكنها أن تتحقق أساساً. حتى الآن لم يعثر إلا على انحراف غير مسمى من المجين البشري، وحيث أنه لا يعلم أحد كم من الانحرافات يمكن أن يوجد، فقد يكون من غير المنطقي توقع وجود انحراف يتوارث صحبة مع المرضِ مرة بعد مرة. لكن غوسيلا أعلن وكأن الأمر واقع «لكنني مؤمن». «إن د.ن.أ الناس يتفاوت، ويجب أن يكون هناك تعدد في الأشكال في مكان ما في جوار جينة هنتنغتون».

على الرغم من شعري الطويل والإشارات المعادية للمجتمع التي يعطيها، فقد أخذت الوظيفة.

كما اكتشفت في يومي الأول في العمل ـ 1 تشرين الأول/ أكتوبر 1980 ـ فإن قاعدة غوسيلا العاملة المكونة من غرفتين في

الطابق الثالث من مبنى الأبحاث في مشفى ماساتشوستس العام كانت قليلة التجهيزات كثيراً ومملوءة بالغبار. كان في متناول أيدينا ثلاث مناضد مختبرات قصيرة، قلنسوة لشفط الروائح الكيميائية، وحجرات معقمة مغلقة بالزجاج لزراعة الخلايا. كان ذلك كل شيء. كان تمويل المشروع زهيداً جداً، لذلك لم نكن قادرين على شراء أجهزة التكنولوجيات الحيوية الغالية التي تستعمل في المخابر الأخرى. وحيث أنني كلفت بمهمة تجهيز المخبر بنيوياً، لذلك كان علي اللجوء إلى الاقتصاد. بدلاً من استعمال الصواني الغالية التي تستخدم عادة في ما يسمى لطخ سثيرن ـ وهي عملية تمكننا من التعرف على الانحرافات ونتبين ما إذا كان أحد منها ينتقل مترافقاً مع عيب هنتنغتون ـ كان علينا في البداية أن نتدبر الأمر بقواعد أقفاص الهمستر القديمة. ولكي نلتقط صوراً فوتوغرافية الـ د.ن.أ والتي تؤكد أن اختباراتنا كانت متجهة نحو الهدف، أحضرت آلة تصوير بولارويد عتيقة مصنوعة سنة 1966 من المنزل. تعتمد وحدتي اليوم على نظام كومبيوتري بقيمة 20,000 دولار لتسجيل هلام الـ د.ن.أ. ولكن في ذلك الوقت كان يكفي لأداء العمل آلة تصوير بولارويد بسعر 25 دولاراً وشريط خلات أحمر مأخوذ من أجهزة فرقتي الموسيقية للاستعراض الضوئي.

أحضر غوسيلا مساعدين آخرين. ميري آن أندرسون، كانت أول من وصل، وكانت متمرنه على زرع النسج، وهو فن

إطعام وتنمية وتغذية الخلايا البشرية. كانت خبرتها في هذا المجال أمراً أساسياً، حيث أن تعقبنا لطفرة هنتنغتون كانت تتطلب تأسيس المئات من الخطوط الخلوية ـ كل منها عينة من خلايا دم الشخص التي يمكن أن تتكاثر بشكل غير محدود. يجرى ذلك بإدخال فيروس سرطاني عادة فيروس إبشتاين ـ بار. تؤمن الخلايا المتكاثرة مصدراً غير محدود لـ د.ن.أ عائلتين مصابتين بداء هنتنغتون ستأخذ تجربتنا منه ـ المجموعة الفنزويلية الكبيرة إضافة إلى عائلة أصغر بكثير من أياوا، والتي جمعت عيناتها الدموية من قبل مايكل كونيالي، وهو عالم في علم المورثات في كلية الطب في جامعة إنديانا.

كان الشخص التالي الذي حضر هو بول وتكنز، وهو طالب طويل القامة من طلاب ديفيد هاوسمان في مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا. جعلته رسالة الماجستير التي يجريها ـ إيجاد طرق تحديد انحرافات الـ د.ن.أ بالخاصة على الصبغي 21 ـ إضافة مثالية للفريق. بينما كنا معاً نعمل على تحضير المكان والأجهزة، كان غوسيلا يصارع في التصميم الفني للمشروع. إذا كنا سنحقق بعض التقدم على طول طريق المجين اللامتناهي، كان يجب على اختباراتنا على الـ د.ن.أ أن تجر على نطاق أوسع بكثير مما كان يجري في تلك الأيام. كان غوسيلا وهاوسمان ـ اللذان كان يلقبهما وتكنز «بشكلين متقدمين من أشكال الحياة» يجتمعان بانتظام لإيجاد حلول للعقد.

كما أشار غوسيلا، فإن أعجب شيء حول البحث في داء هنتنغتون هو أننا نبحر في بحر الـ د.ن.أ البالغ 3 بليون أساس بدون أي فكرة عن موضع جينة هنتنغتون أو حتى بدون أي بوصلة. كان لب كامل التجربة هو أننا سنحلل قطعاً عشوائية من د.ن.أ المجموعة السكانية العامة بحثاً عن انحرافات، وحالما نجدها، سنتعقب وراثة كل من هذه الواسمات في د.ن.أ عائلات هنتنغتون. ولكن من المحتمل أن يظهر أن جميع الشكوك صحيحة. حتى ولو نقبنا الانحرافات، فإننا قد لا نجد أياً منها أبداً قريباً بدنياً من طفرة هنتنغتون بحيث يرشدنا إليها.

بدأت وبول وتكنز العمل بأقصى سرعة متصيدين الانحرافات، ومستشيرين غوسيلا في كل خطوة نخطوها. كنا نطبق الطريقة المبتكرة التي أقنعت هاوسمان وغوسيلا أنه يمكن إيجاد الانحرافات. كانت الخدعة الأحدث في المصلحة تعتمد كثيراً على فعل المقص الذي تقوم به الأنزيمات المقيِّدة، حيث أن المكان التي تختار فيه هذه المركبات الدقيقة أن تقص الـ د.ن.أ هو المكان الذي ستظهر فيه الانحرافات. يتعرف كل نوع من الأنزيمات المقيدة على مواقع معينة من الـ د.ن.أ ويقصها، مما ينتج عنه قطع من الـ د.ن.أ لها أطوال يمكن توقعها. ولكن إن وجد انحراف في د.ن.أ الشخص، فقد تنتج قطع من الـ د.ن.أ بأطوال أقصر أو أطول، ويمكن لهذه القطع الشاذة أن تشير إلى وجود انحراف.

إن العملية متعددة الخطوات لإطلاق الأنزيمات المقيدة على الـ د.ن.أ، ومن ثم التعرف على نتائج العمل الذي قامت به، تشكل ما يسمى بلطخة سثيرن ـ ابتكار سنة 1975 لإدوين م، سثيرن. يشتمل إحداث اللطخ على قطع د.ن.أ ستة أشخاص، مثلاً، مختارين عشوائياً بأنزيمات مقيّدة معينة، وإدخال القطع الناتجة في هلام، ومن ثم كهربة الهلام بشحنة كهربائية، حيث تنفصل قطع الـ د.ن.أ حسب الطول. حالما تنقل القطع إلى مرشحات صلبة، يصبح عندك هيكل شبه دائم ولطيف من القطع ذات الأطوال المختلفة. تختار عندها بشكل عشوائي قطعة د.ن.أ من مكتبة المجين ـ وهو مجين شخص مجهول الهوية قطع إلى آلاف من القطع. تحول تلك القطعة إلى مسبر بجعلها وامضة شعاعياً، ثم تمرر القطعة السابرة على د.ن.أ الأشخاص الستة المقطع، سامحاً للمسبر ـ الذي يمكن أن يكون قد أتى فعلياً من أي مكان في المجين ـ أن يتهجن، أو يتحد، مع القطعة التي تشبهه. عندما تقوم بهذا، فإنك تعلّم نفس التسلسل القصير من المجين عند جميع الأشخاص الستة. عندما تضع هذه القطع المعلمة على صورة (صورة ومضان ذاتي)، فإن كل منها يبدو كشريط أسود ـ وهذا دليلك البصري. إذا اختلف طول الشرائط عند أي من الأشخاص الستة، فقد تكون قد وجدت انحرافاً يحصل في المجموعة السكانية العامة.

إن تطبيق لطخ سثيرن عدة مرات، لكن هذه المرة على

د.ن.أ عائلة مصابة بهنتنغتون، سيؤدي في النهاية لقراءة أليل كل شخص، أي نسختي الجينات، ويخبرنا عما إذا كان هناك انحراف معين في أليل يحصل بعدد أكبر في الـ د.ن.أ أولئك المصابين بالمرض وما إذا كان العيب يورث من الآباء المصابين إلى الأولاد المصابين.

فشل الكثير من محاولاتنا الباكرة في لطخ سثيرن، مما أضاع أياماً من العمل وكمية قيمة من مواد التفاعل، خاصة الـ د.ن.أ. تداعت مرشحاتنا الرديئة، أو أن حبيبات الـ د.ن.أ الثمينة وقعت من نهاية أنبوب الاختبار وسقطت إلى الأرض. كان على أندرسون أن تزرع الـ د.ن.أ من جديد.

كان هذا الفشل الباكر مدعاة للإحباط، حيث أنه من المفترض تحديد المئات من الانحرافات قبل أن نعثر على الانحراف الذي يصادف أنه يقبع قريباً من جينة هنتنغتون المعيبة. كانت الخطة المباشرة هي أن نلتقط عدداً من هذه الانحرافات، إن أمكن، ونختبرها مقابل د.ن.أ عائلة هنتنغتون من أياوا. كان على وشك الوصول إلى المختبر أول شحنة كبيرة من دماء الفنزويليين، التي كانت تجمعها نانس وكسلر وفريقها، وكنا سنختبر أي انحرافات مكتشفة مقابل د.ن.أ أولئك الأقارب.

كان غوسيلا، على الرغم من العبء الكبير من المسؤوليات الإدارية والفنية، كثيراً ما يعمل معنا مقدماً نصائح

قيمة. اختفى بسرعة قلقي من العمل مع شخص يبدو مختلفاً جداً عني. كان لديه قدرة خارقة على التقاط الأفكار المعقدة ومعرفة النظرية التي تفرضها المعلومات المجموعة. كان مثيراً لنفس الإعجاب في مداركه الفطنة المتعددة على فهم أي موضوع تقريباً، من علم الوراثة إلى السياسة إلى كرة القاعدة، البيسبول. لقد جذبه العطش إلى المنطق بالأساس إلى العلم، وكان ذلك الولع للمنطقي والمعقول، هو الذي عبر بنا منذ البداية فوق الكثير من العوائق. سيخبرك اليوم أن كامل فلسفته في الحياة مبنية على كتب الأطفال لولتر بروك «فريدي الحيوان الصغير»، المليئة بطبعها بالممارسات العملية الخيالية المنطقية. إن إحدى قصص فريدي المفضلة لديه هي عندما يأتي حيوان آخر من المزرعة لزيارة فريدي ويسأل عن سبب كون نوافذ فريدي قذرة جداً. كان جواب فريدي ـ الذي يشبه كثيراً أجوبة غوسيلا الذي أصبحت أعرفه ـ هو أنه لو كانت نوافذه نظيفة، لعرف من هو قادم إلى منزله ولأفسد المفاجأة الرائعة التي تحصل عندما يقرع الباب.

على الرغم من أن غوسيلا كان في المختبر كالسمكة في الماء، إلاّ أنه كان خجولاً جداً وغير مرتاح في الحشود الاجتماعية. لو أنه كان في هايدلبيرغ في اجتماع عن الجينات، فبدلاً من أن يحضر حفل الكوكتيل المسائي على سبيل المثال، فإنه كان يفضل أن يأخذ سيارة ويجول البلدة، متوقفاً لأكل

البيتزا أو ذاهباً إلى مطاعم ملك دونالد للطعام السريع في البناء الزهري الشهير في هايدلبيرغ، متجنباً المطاعم الفخمة بأي حال من الأحوال.

في بداية ربيع سنة 1981 كنت ووتكنز مفعمين بالسرور. من بين المسابر الخمسة التي استعملناها من مجين شخص مجهول، أظهر أربعة منها ـ جي 3، جي 6، جي 8، جي 9 ـ انحرافاً في أساس واحد في د.ن.أ المجموعة السكانية العامة. في الحقيقة، أظهر جي 8 الذي كان يتألف في طوله من عدة آلاف من الأسس ثلاث انحرافات! وحيث أننا شاهدنا مثل هذا العدد الكبير من الانحرافات بهذه السرعة، فلا بد أن غوسيلا مصيب ـ لا بد أن المجين محشو بهذه الانحرافات، مما زاد في إيماننا أننا في النهاية سوف نعثر على انحراف يترافق في وراثته مع عيب هنتنغتون.

لم يدع العمل في العلم نهاراً والموسيقى ليلاً أي وقت لأي شيء آخر. كثيراً ما كنت أترك المختبر مع غروب الشمس، وأتعلق بفرقة النونز ـ وهي فرقة لموسيقى روك البنك انضممت إليها وكانت تعزف مزيجاً من الألحان الجديدة مع البلوغراس ـ عائداً إلى المنزل في ساعات الفجر لأنام فترة قصيرة قبل أن ألحق بالكاد بباص بروفينس إلى بوسطن الساعة

7.20 صباحاً، زاحفاً إلى المختبر قبل أن يكون أول إبريق من القهوة قد صار جاهزاً. كثيراً ما كنت أبهج العاملين معي في المختبر بالقصص المروعة من الليلة الماضية ـ وأكثر القصص تشويقاً كانت في الليلة التي كادت فيها قنابل البارود المؤقتة بالموسيقى تحرق الصالة المليئة بالراقصين. كلما سمحت اللحظات الحرة كنت ألجأ إلى التأليف الموسيقي. كان شريكاي في كتابة الأغاني كولن ويلر وتشارلي لافيل يضيفان كلمات الشعر الغنائي وكنا نرسل إبداعنا إلى محطات الإذاعة المحلية مثل محطة دبليو، بي، آر، يو في بروفينس، و دبليو، بي، سي، إن في بوسطن.

بحلول بداية سنة 1982 كانت ميري آن أندرسون، والتي كثيراً ما كان غوسيلا يساعدها، تستخلص كمية كافية من الـ د.ن.أ من خطوط الخلايا من عائلتي أياوا و فنزويلا للسماح لنا ببدء اختبار انحرافات الـ د.ن.أ الواسمة التي وجدناها مقابل د.ن.أ أولئك الأقارب. على الرغم من أننا كنا أكثر ثقة بأننا سوف نعثر على انحراف مفيد في داء هنتنغتون، فإننا لم نكن قد التقطنا إلاّ ستة انحرافات، لذلك فإن ذلك اليوم الموعود الذي سيأتي «يوماً ما» قد يكون لا يزال بعيداً بعد سنوات. طالما أن تمويلنا لم يُستنزف، فإن بعد الزمن لم يكن ليؤرقنا. لم يكن أي فريق آخر يبحث عن الجينة في ذلك الزمن. وبالنسبة لكل منا فقد كان هذا الوقت وقتاً سحرياً بشكل أو بآخر. ضمن العمل الرتيب

على منضدة المخبر كان يكمن تنبؤ مستمر وعلم بأننا لو نجحنا فعلاً في القبض على جينة هنتنغتون ذات الطفرة فإن مثالنا سوف يقذف بالبحث الطبي قذف المنجنيق إلى عهد جديد.

تذكر كاثلين أوتنيا، وهي عالمة كيمياء حيوية انضمت إلينا في بداية سنة 1982 أن «العمل صار عملاً على نمط خطوط التجميع في المصانع، كنا نحضر لتجربة اليوم، نسحب عشرة محاليل بأنابيب المص، ونعلّم مئات من أنابيب الاختبار، ونصنع نسائل فرعية للد.ن.أ». لكنها تضيف «ولكن العمل كان ممتعاً للغاية ولقد أحببت ناحية العمل اليدوي، وهو أمر فقدته المختبرات الآلية العاملة في يومنا هذا. كان هناك رومانسية مرتبطة بالقيام بالعمل بتلك الطريقة. كنت مثل ماري كوري وهي تغلي معدن أكسيد اليورانيوم الأسود اللامع في مختبرها الموجود في حديقتها الخلفية لكي تستخرج الراديوم النقي».

في ربيع سنة 1982 وبفضل حملة جديدة لنانسي وكسلر ومجوعتها إلى أمريكا الجنوبية، بدأت مئات من العينات الدموية من فنزويلا تزدحم في المختبر. بدأ المختبر بأن يشبه بارجة محيطات تطلق العنان لمحركاتها إلى أقصى سرعة من العقد البحرية عندما تصل إلى البحر المفتوح. تم توظيف فنيين جدد للمساعدة في تحويل خطوط الخلايا، وقطع الد.ن.أ، ومتابعة لطخ سثيرن غيرْ المنتهية التي كانت تساعدنا في الكشف تدريجياً عن الانحرافات في الد.ن.أ الطبيعي وبحث ارتباطها بالد.ن.أ

الحامل للمرض. كان حقل نفوذي هو القيام بعملية لطخ سثيرن. بسبب ضربي أرضية مسرح ما بقدمي في أواخر الليل، كثيراً ما كنت على وشك أن أصاب برؤية مزدوجة في وسط بعد الظهر، ولكي أبقى صاحياً، كنت أتخيل بأنني أنافس في أولمبياد لعلم الأحياء الجزيئي. لكي أتغلب على الخصم المنافس غير المرئي، كان علي أن أقوم بتحضير لطخة بعد أخرى بأسرع وأمثل ما يمكن.

بدأت أتساءل عما إذا كانت قلة نومي تجعلني أقل دقة على منضدة الاختبار، ذلك أنه قريباً من نهاية سنة 1982 بدأ شيء ملفت للنظر بالحدوث. أظهر اثنان من الانحرافات التي وجدناها في قطعة جي 8 الصغيرة من المجين إشارة بأنها ترتبط بمرض عائلة أياوا! كانت تلك هي الحصيلة التي علقنا آمالنا عليها، مع ذلك بدا الأمر غير معقول حيث أن الاحتمالات في هذه المرحلة الباكرة من اللعبة كانت ضد أن نستخرج الانحراف الذي يظهر الارتباط. حيث أن غوسيلا كان قد رفعني إلى باحث أول، فقد كنت أحس بمسؤولية مضاعفة عن أي خطأ. في نفس الوقت، كان غوسيلا يتأرجح بين الفضول حول النتائج وبين الشك بأن أحد منا قد أفسد التجربة فعلاً.

مع أن مسبر جي 8 كان مثيراً للاهتمام، فإن ارتباطه بداء هنتنغتون لم يكن وثيقاً. كانت بيغي ويليس، وهي طالبة تخرج في مخبر مايك كونيالي في جامعة إنديانا تحسب علامة اللود

للنتيجة، حيث علامة لود هي مقياس إحصائي يحسب ما إذا كان الارتباط بين نقطتين من الـ د.ن.أ ذا أهمية أم لا. وبالتحديد، إن المقياس هو لوغارتم الاحتمالات. إذا كانت لود 0.3 أو أكثرفإن النتائج تعتبر عندها ذات أهمية بالغة. لكن جي 8 وصل إلى 1,8 فقط.

استمرت سلسلة الهلام، واللطخ، والتهجين، والتصوير الشعاعي الذاتي مرة بعد مرة ونحن نشق طريقنا لتحليل الانحرافات الأخرى التي سلطنا عليها الضوء. أدركنا أنه ربما لا يزال أمامنا الآلاف من الدورات ـ شطر، لصق، لطخ، سبر ـ قبل أن نحصل على واسم فعلي. كانت خطوط الخلايا تتجمع في المجمدة؛ كانت الرفوف مغطاة تماماً بالهلام، وصواني اللطخ، ودزينات من الخلائط، ناهيك عن عدد لا يحصى من الصواعد التي كانت تتشكل عندما كانت المحاليل الملحية المستعملة في لطخ سثيرن تنسكب وتنشف. يمكنك اليوم أن تطلب أي عملية أو أي كاشف ـ حتى الـ د.ن.أ من عائلات مصابة بمرض معين ـ ولكن في ذلك الزمن كان يجب أن يحضر كل شيء تقريباً يدوياً وبصبر.

لم يمر الوقت دون تسلية. كان الفريق الذي لم يعد قابلاً للتفرقة حينئذ يتناول الغداء مع بعضه البعض، نافثاً بخار تعبه في كافتريا الطابق ألأرضي في مشفى ماساتشوستس العام، أو في كافتريا مشفى ماساتشوستس للعيون والآذان حيث كان الطعام

أفضل، أو في مكاننا المفضل ـ مترو في شارع كامبردج. كثيراً ما كنت وغوسيلا نمشي بعد الغداء إلى قاعة بوسطن غاردن لألعاب الفيديو ونلعب بوكمان، أو زاكسون، أو هوكي الطاولة لأطول فترة يسمح بها الوقت ـ كان وتكنز بحلول ذلك الوقت قد أنهى دراسة الماجستير ونال وظيفة فني حيوي في ضواحي المدينة. عندما كنا نعود إلى منضدة المختبر، كانت المقارعات التافهة في المهارة منتصف بعد الظهر تساعد على التخلص من تناذر إعادة نفس الحركة المتكررة.

عندما أضيفت المعطيات من مجموعة جزئية صغيرة من الفنزوليين، ارتفعت درجة جي 8 إلى 2,2، مما يعطي مايقارب احتمال 300 إلى 1 بأننا عثرنا على جينة هنتنغتون. زاد تقوس الحواجب أكثر فأكثر اهتماماً. هل نخدع أنفسنا؟ أحد أول مسابرنا المستعملة، والذي سحب بشكل أعمى من أسس المجين البالغة 3 بليون، أعطى انحرافاً واسماً يعطي ما نرجوه؟ بقي غوسيلا حذراً، مقللاً من قيمة معطياتنا الارتباطية في جلسة لمؤتمر الجمعية العالمية للأمراض العصبية في شيكاغو في شهر نيسان/ أبريل سنة 1983. لم يكن أي شيء أقل من علامة لود بالغة 0.3 ليقنعه.

للوصول إلى أرض إحصائية أكثر ثباتاً، لم يكن لدينا سوى خيار واحد: أن نفحص جي 8 مقابل عدد أكبر من الفنزويليين. شطر، لصق، لطخ، سبر. لكن عدداً من التأخيرات

بدأ يبطئنا. حصل لدينا الكثير من المشاكل مع لطخ سثيرن؛ وكثيراً ما شوش التلوث بالمواد المشعة المستعملة في عملية التهجين الحزم السوداء المميزة في التصوير الشعاعي الذاتي والتي تحدد أليلي الشخص من الجينات. قد نكون أنا وغوسيلا في الغرفة المظلمة، على وشك تحميض دليل مهم، ولا يسعنا ونحن نرفع الفلم إلى الضوء الآمن إلا أن نرى ـ بدلاً من الحزم ـ سحائب سوداء تشوش الصورة على شكل «إقياء القطة».

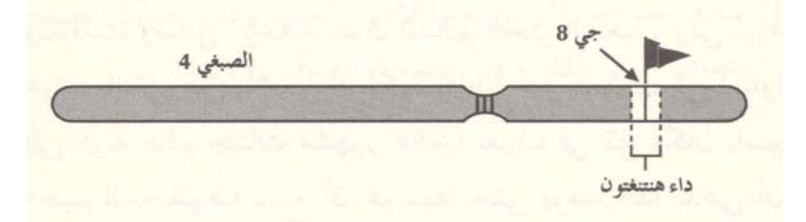
قررت وغوسيلا أن نزرع الـ د. ن. أ جديداً من حوالي 150 من خطوط خلايا الفنزوليين وأن نقوم بالقص واللطخ والسبر بأنفسنا. يمكن لنا نحن الاثنين أن نحكم السيطرة على العمليات والتي كانت تضيع ضمن جهود المجموعة. في منتصف تموز/ يوليو، على مدى عدة أيام، قمنا بجميع الخطوات اللازمة. واجتمعنا يوم الأربعاء لتحميض صور الإشعاع الذاتي، محاولين أن نكون صبورين وألاّ نسحبها من محلول التحميض في وقت مبكر. بينما كنا نرفع الأفلام نحو الضوء الآمن، كانت لحظة الحقيقة على وشك الحلول. يا للمجد، لا يوجد إقياء قطط، كانت الحزم سهلة القراءة. في وقت لاحق من ذلك اليوم، بينما كنت أقرأ المعلومات، كان غوسيلا يعلّم بقلم الرصاص على النمط الجيني ـ من لديه الانحراف جي 8 ومن ليس لديه ذلك ـ على شجرة العائلة الفنزويلية وهو يتمتم أحياناً «حسناً، حسناً» بوجه لا تعبير فيه. كما لو أنه لم يرد أن ينحسنا، لم يشاركنا

بملاحظاته، ولكن أرسل المعطيات بالبريد السريع على الفور إلى بيغي ويليس في إنديانا لتجري التحليل بالكومبيوتر.

في تلك الليلة في منزلي، في شقة في منطقة بروفينس الشمالية التي كنت أعيش فيها مع خطيبتي جانيت، جلست متربعاً على سجادة في غرفة الجلوس وأنا أشاهد مسلسل سفينة الحب التلفزيوني وقد خفضت الصوت بينما أستمع بتركيز والمحطة المحلية تعد تنازلياً الأغاني العشرة المحلية الأوائل. كانت أغنية «الخطة الجديدة» التي ألفتها مع كولن ويلر قد ارتقت إلى المركز الخامس على القائمة، مما علا بي نحو السماء. كنت قد نشرت أمامي شجرة العائلة الفنزويلية، وبينما كنت أدرسها كنت أشاهد بنفسي أن كل فنزويلي مصاب بالمرض كان قد ورث الانحراف جي 8 من والديه المصابين؛ أما من لم يصب بالمرض فلم يرث جي 8. حقاً أفوز موسيقي علمي ساحق؟ هل يمكن أن يكون ذلك صحيحاً؟

يمكن أن يتطلب الأمر عدة أيام لمختبرات كونيلي للحصول على نتائج علامات لود. لكن غوسيلا الذي مسح صور الإشعاع الذاتي مسبقاً ببصره، يذكر ذلك «لم أكن بحاجة لانتظار حسابات الكومبيوتر لمعرفة أننا قد حصلنا على ارتباط». مضى هو وزوجته وطفله الصغير شمالاً إلى أوتاوا في زيارة قصيرة لأقاربهم هناك. «كان الطريق رائعاً» كما يذكر، «بينما كنا نعبر خلال جبال نيوهامبشاير، كان يصعب علي البقاء على

الطريق. كان من السهل أن ترى أن هذه الموجودات ستؤدي لانفجار في علم المورثات البشري». جاءت الكلمة الفصل من كونيلي: إن المعلومات الإضافية من 150 فنزويلي رفعت علامة لود إلى 6،0! إن ذلك يعني أن احتمال الحصول على ارتباط كان مليون إلى واحد.



الشكل 2.1 موضع ارتباط الواسم جي 8 بجينة هنتنغتون. رسم روبرت د. موار

تحدد سريعاً أن المسبر جي 8 يأتي من الذراع القصير للصبغي 4. إصابة مباشرة، لا بد أن جين هنتنغتون يقع أيضاً على الصبغي 4. قد يستغرق الأمر شهوراً أو حتى سنين لمعرفة أي من المئة جينة أو ما يقارب ذلك معيب في داء هنتنغتون ومن ثم تحديد عيب الـ د.ن.أ بدقة. مع ذلك فإن تحديد الصبغي لوحده كان فتحاً تاريخياً. لأول مرة أمكن إيجاد المكان التقريبي لجينة مرض بشري بدون أي فكرة مسبقة إطلاقاً عن عنوانها الجيني. لقد أثبتت مداخلتنا مصداقيتها. فتحت دراسة

علم أحياء الأمراض البشرية على مصراعيها، وأصبح المجين البشري جزءاً من التشريح يمكن دراسته مما يسمح بكشف النقاب عن الجذور الجينية لآلاف من المشاكل الموروثة الأخرى.

نشرت مجلة الطبيعة البريطانية تقرير غوسيلا وجو مارتن عن الفتح العلمي في عدد 17 تشرين ثاني/نوفمبر 1983. وتناقلت وسائل الإعلام حول العالم الخبر السعيد. وفي ليلة غراء، انتقل غوسيلا من أن يكون قاطناً غير معروف في أوتاوا إلى كونه عالم جينات مشهور عالمياً يعرف في كل مكان باسم «جيم المحظوظ» ـ مع أن غوسيلا حتى يومنا هذا يدعي أن الوصول إلى جي 8 باكراً جداً في المشروع كان حظاً موفقاً، فإنه «حظ فيه منطق جيد، لأننا كنا قد حضرنا له».

إن كتاب تعليمات الحياة، المليء بزليونات من الأسرار، قد فتح على دفتيه للاستكشاف. أما أنا فقد صرت عاشقاً للموضوع. إن القدرة على الكشف المباشر للأسس الجينية لمرض ما تجعل حلم كل باحث طبي أقرب للحقيقة ـ تحويل المعلومات العميقة عن مرض موروث إلى معالجة فعالة أو شفاء. بعد أن صرت أسيراً لأسر هنتنغتون، وجدت اعتقاداتي تمتد وتتوسع. جعلني النجاح جائعاً، ولكن إلى ماذا؟ لم أكن واثقاً إلى ماذا.

خلال ربيع 1983، بينما كان جيم غوسيلا ونحن من في المختبر نحاول جاهدين أن نحصل على صورة أوضح لارتباط جي 8، كان طبيب في التشريح المرضي في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو يشق طريقاً غير مسبوق في الصراع مع مرض عصبي قاتل مختلف تماماً. من الغريب، من نواح كثيرة، كم كان التقدم في هذين التطورين المنفصلين متقارباً في الوقت. في وقت قريب من الزمن سيتلاقى المنحيان، حيث أصبح الاكتشاف الثاني أكثر وعداً بسب الاكتشاف الأول.

كانت جولي تاترو في الخامسة عشرة من عمرها عندما رأت لأول مرة المنقذ الأشقر الشعر الأزرق العينين في مسبح كاميلو في بروكتون، في ماساتشوستس. كان اسمه جوني نونان، ولم يمض وقت طويل حتى كانت قد أغرمت به وجذبت اهتمامه ـ هذه الفتاة الأنيقة من توأم عائلة تاترو والتي كان قوامها بطول خسمة أقدام وثلاثة إنشات مفعماً بالطاقة والتي رسمت ابتسامتها وضحكتها غمازة عميقة على خدها الأيسر. كان كلاهما طالباً في ثانوية بروكتون، وبذلك أصبحا حميمين في الثانوية. كان جوني بطل غطس في نيوإنغلاند، وعندما كانا يذهبان سوية للرقص، كان يدفع له ليقوم باستعراض غطس خلال فترة الاستراحة، مما كان يجعل جوليا أكثر فخراً «بالبطل»، كما كان يسميه أصدقاؤه. تزوج العاشقان بعد المرحلة الثانوية. عمل جوني كعامل خطوط في مصلحة الهاتف، ثم تحول إلى شركة تأمين، وفي النهاية انضم إلى دائرة الإطفاء في ستوغتون حيث ارتقى إلى رتبة ملازم. رزق الزوجان بطفلهما الأول ثم الثاني. وبما أنهما كاثوليكيان ملتزمان فقد استمرا في إنجاب الثالث ثم الرابع فالخامس. كانت جوليا تحب تربية الأولاد، كانت تشاهد خصوصية كل منهم تنمو، وتستمع إلى حديثهم. وبينما كانت عائلتهم تتوسع، مالئة منزلهم بالأصوات، كان أولادها يذكرونها وهي تغني، «ياجوني، ياجوني، كم تستطيع أن تحب!».

- 2 -

لب الموضوع

نحن نرقص دائرين في حلقة افتراضاً،
لكن الأسر يجثم في الوسط علماً

- روبرت فروست، «السر يجثم»

عندما نظر جورج غلينر في عدسة المجهر المستقطب في صباح يوم من أيام حزيران/ يونيو، كان تقييمه السريع شاملاً عاماً، وكانت موافقته فورية. إن الحقل المفعم بالحياة بلونه الأخضر التفاحي الذي كان شاخصاً أمام عينيه كان لامعاً إلى الحد الذي تمناه أن يكون. كلما كان أكثر لمعاناً كلما كان أفضل. كان الفني الذي يعمل مع غلينر، كايني ونغ، قد أضاف في الليلة السابقة، ملوناً يسمى أحمر الكونغو لكرة من الأنقاض الرمادية المستخلصة من الأوعية الدموية لأدمغة أتلفها داء

ألزهايمر. كان اللون الأخضر التفاحي الناتج يدل على أنه بعد أشهر من تحسين طرق العمل نجح العالمان في عزل عينة غنية من النشواني. إن النشواني الذي ينظر إليه غلينر على أنه «مادة سيئة للغاية»، هو بروتين صمغي يتجمع بشكل غير طبيعي وبدون هوادة في أدمغة ضحايا داء ألزهايمر. إن انتزاع العالم الكهل والعالم الشاب للقليل منها بشكل حر يعتبر تقدماً أكيداً. ولكن كما كان غلينر يعرف حق المعرفة فإن ذلك التحرير كان بعيداً كل البعد عن غايتهما الأكبر، وهي فك شفرة الأجزاء المكونة لهذا البروتين، أي حموضه الأمينية.

في ذلك الوقت ـ ربيع سنة 1983 ـ لم أكن قد سمعت بعد بجورج غلينر. في الواقع، لم أكن قد علمت عن النشواني إلا منذ وقت قريب. حصل التعارف عندما حضرت أنا وجيم غوسيلا محاضرة ألقاها الباحث في داء ألزهايمر المتوقع له النجاح والازدهار ـ دينيس سيلكوي، و الذي كان يعمل آنذاك في مشفى مك لين خارج بوسطن. عندما يصاب الشخص بفقدان الذاكرة وعدم التوجه والأعراض الأخرى المميزة لداء ألزهايمر فإن الملايين من اللويحات المجهرية من النشواني تكون دائماً في تشكل وتوضع بين خلايا الدماغ مثل الحجارة المدورة المتناثرة في المناطق الأساسية من القشر الدماغي. يتجمع النشواني أيضاً في الأوعية الدموية الدماغية، ملتصقاً بجدرانها مثل الدبق. تحدث سيلكوي عن اكتشافه الحديث لعدم انحلال

النشواني العجيب؛ كما أنه عكس الكثير من البروتينات كان يصعب جداً تحطيمه في المحاليل، مما أعاق محاولات معرفة تركيبه الكيميائي. ولكي يوضح نقطة البحث، عرض صورة الاسكندر الكبير وهو يقطع العقدة الغوردية. قال سيلكوي «نقرأ في مجموعة الأساطير اليونانية عن هذه العقدة شديدة التعقيد التي لا يستطيع أحد أن يفكها». «وجاء الاسكندر الكبير وفي انقضاضة قاطعة بسيفه قطع العقدة، ولم يكن أحد قد فكر أن يحلها بتلك الطريقة». ادعى سيلكوي أن الأمر مماثل فيما يتعلق بالنشواني. بما أنه ليس من السهل حله، فإنه يجب الهجوم عليه بحزم إن أراد المرء أن يقرأ تسلسله ويعرف تكوينه.

ترك حديث سيلكوي عندي انطباعين قويين عن النشواني الدماغي. على المستوى الأحيائي لم يكن هناك شك بأن هذا البروتين غير القابل بعناد للانحلال هو أكثر الدخلاء في داء ألزهايمر فظاعة. ومن المحتمل جداً أن شيئاً ما في هذا النشواني قد يكون حتى مسبباً لداء ألزهايمر، مع أن سبب انتشاره المسعور في الدماغ قد حير الباحثين لوقت طويل جداً.

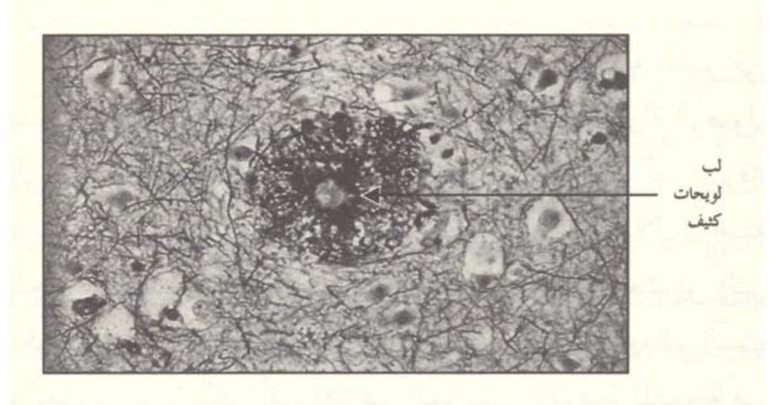
كما كنت سأتعلم في السنين اللاحقة، فإن جورج غلينر كان يعتقد جازماً أن النشواني يلعب دوراً مركزياً في موت الخلايا الدماغية الواسع في داء ألزهايمر. لكن حدسه كان مجرد حدس. قد يكون الواقع هو أن توضعات النشواني، أو اللويحات، ليست سوى مجرد «شاهدة قبور»، كما أطلق عليها

بعضهم، أي توضعات يطرحها المرض بسبب آلية مرضية لا علاقة لها بالنشواني. إن أفضل طريقة للحصول على بعض الإجابات، كما قرر غلينر، هي القطع والملاحقة ـ نقب البروتين من الدماغ لتحليل تكوينه الكيميائي. ليس من العجب أن العلماء الآخرين قد أبصروا بشكل مماثل الفوائد العظيمة التي يمكن أن يقدمها ذلك للطب. كانوا أيضاً يحاولون أن يفككوا بروتين ألزهايمر الغادر من عينات من دماغ الجثث بعد الوفاة، ومن ثم تحديد ترتيبها. لكن تلك المهمة لم تكن أبداً مهمة سهلة.

اعتبر غلينر أن النشواني هو أحد أعظم ألغاز الطب على مدى الزمن، لقد حاول لعقود من الزمن بعناد ووسواس أن يفهم كل ما يستطيع عنه. لكن النشواني الذي أمضى معظم سنين مهنته متفرغاً له، لم يكن هو النوع الموجود في الدماغ في داء ألزهايمر. بدلاً، فحص عدداً هائلاً من الأنواع الأخرى التي تحصل في الأعضاء الأخرى في الجسم، والتي تترافق دائماً تقريباً مع عواقب مرضية.

كان غلينر قد ولد في بروكلين في نيويورك في 17 أيلول/ سبتمبر 1927، ونشأ على الخط الأساسي خارج فيلادلفيا. تابع غلينر دأبه لتحقيق أحلام طفولته في الطب بالتخرج من كلية الطب في جامعة جونز هوبكنز سنة 1953. كان ينوي أي يصبح

جراحاً، ولكن خلال تمرينه كمقيم في مشفى جبل سيناء في نيويورك بدأت تراوده شكوك جدية حول حقله الذي اختاره. عندما كان في الثامنة من عمره، أصيب بالتهاب سحايا تركه يسمع جزئياً بأذن واحدة فقط. وعلى الرغم من أنه كان يضع سماعة أذن في الطرفين ويستعمل سماعة طبية مخصصة لمن لديه نقص في السمع فإن طرشه زواه في الحقل السريري. كان يكرر دائماً «أعد ما تقول مرة أخرى». إضافة إلى عجزه السمعي، فإن أجور الجراحين العالية جعلته ينبذ الجراحة. كان يصعب عليه أن يتخيل أن يكلف المريض ذلك القدر الضخم من المال ليحسن حالته.



الشكل 1.2 صورة مجهرية للويحة النشوانية في القشر الدماغي.

مثل الكثير من الآخرين الذين دخلوا الطب في فترة ما بعد الحرب العالمية الثانية عندما كان الزخم نحو العناية الصحية

الذي يدفعه الثراء الحاصل غزيراً، وعندما كانت اللقاحات الجديدة والأضداد المناعية تزيد التفاؤل بأن الكثير من الأمراض المعندة يمكن أن تعالج، فإن غلينر كان يحس بإغواء البحث بشكل أعمق في عالم الخلايا عن إجابات حول الأمراض. إن حصوله على شهادة الطب البشري سنة 1953 يتساير مع الآمال المبنية المتزايدة التي كان الجو حوله يعبق بها. في تلك السنة قلب جيمس واتسون وفرانسيس كريك ـ عالم أحياء أمريكي و عالم فيزياء إنكليزي ـ عالم علم الأحياء على عقبيه عندما اكتشفا بنظرة إلى صورة أشعة الـ د.ن.أ أخذها روزاليند فرانكلين المصور البلوري التكوين الحلزوني ذو الشريطين الـ د.ن.أ.

أعطى علم التشريح المرضي، الذي تحول إليه غلينر في منتصف الخمسينيات وتمرن فيه، أعطاه المجال لمحاولة الوصول إلى قاع الاضطرابات المميتة وبروتيناتها الخائنة. حيث أنه كان قد درس الكيمياء كمادة أساسية في الكلية وقوّاها خلال دراسته الجامعية للطب، لذلك لم تكن الحموض الأمينية العشرين التي تكون جميع بروتينات الإنسان غريبة بالنسبة إليه. في معظم الست والعشرين سنة التي أمضاها في المؤسسة القومية للصحة في بيثيسدا، بداية كمساعد أبحاث شاب في مختبر التشريح المرضي والكيمياء النسجية، ومن ثم كرئيس لفرع الكيمياء النسجية، وأخيراً كرئيس لقسم التشريح المرضي الجزيئي في المؤسسة القومية للصحة، كان يغوص أكثر فأكثر في المجال المجهري.

ركز بالخاصة على صفات تزايد البروتينات النشوانية داخل الأعضاء المختلفة، وهو تجمع شديد جداً بحيث أنه يمكن أن ينفخ الكبد مثلاً إلى ضعف حجمه الطبيعي.

هناك حتى اليوم ميل للنظر إلى الأمراض النشوانية على أنها أمراض نادرة نسبياً. وهي في معظمها نادرة فعلاً. مع ذلك، إذا أخذنا كامل الطيف بعين الاعتبار، بما فيها الحالات الكثيرة المترافعة مع النمط II من الداء السكري وداء ألزهايمر، فإن هذه الإمراضية يمكن أن يقال عنها عند ذلك أي شيء سوى أنها نادرة. في بعض الحالات، تظهر آفات النشواني الواسعة على أنها نتيجة ثانوية للالتهاب ـ مثلاً في الرئة المصابة بالتليف الكيسي أو في غضاريف الركبة المصابة بالتهاب المفاصل الرثياني. في حالات أخرى، يشكل النشواني نفسه المادة المسببة الأساسية للمرض، كما هو الحال في حالات الداء النشواني القلبي حيث يسمك النشواني من جدران الحجرات القلبية ويلطخ الأوعية الداخلة والخارجة من القلب مع عواقب مميتة عادة. عند معرفة كامل الموضوع نجد أنه لا يبدو أن هناك أي نسيج أو عضو منيع على إلحاح النشواني. يمكن له أن يتراكم في الكليتين والكبد والمعثكلة والقلب والطحال والرئتين والمثانة والأمعاء والقضيب وحتى العينين، ناهيك عن الدماغ. يمكن أن يتندب الجلد، بما فيه جلد الوجه، بسبب آفاته. يمكن أن تتبدل بسببه حتى الحبال الصوتية وبالتالي الصوت.

أثمرت محاولات غلينر في كشف صفات النشواني خاصة في سنة 1968. يوجد الكثير من أنواع البروتينات النشوانية، وبالتعاون مع ديفيد إينس، وهو زميل لغلينر في المؤسسة القومية للصحة، اكتشف غلينر أن كل واحد من هذه البروتينات قاطبة مطوي بشكل واحد من أكثر أشكال البروتينات الثلاثية الأبعاد شيوعاً الموجودة في الطبيعة ـ الصفيحة المطوية من نمط بيتا، وهو نموذج يشبه اللحاف المطوي. نشر ألان كوهين، وهو حجة في النشواني يعمل في كلية الطب في جامعة بوسطن بعد فترة وجيزة نتائج مشابهة. في البشر، عندما يبدل بروتين طبيعي قابل للانحلال له شكل حلزوني «ألفا» شكله إلى شكل «بيتا» المطوي بشكل خط متعرج، فإنه يصبح بخبث عديم الانحلال، مما يفسر لماذا أنه حالما يتجمع النشواني، فإن الجسم لا يستطيع أن يحطمه ويتخلص منه. يمكن أن يكون التكوين من شكل بيتا المطوي موجوداً بغزارة في الطبيعة، لكن من الواضح أن تجمع الكثير منه في الجسم يمكن أن يسبب مشكلة. وحيث أن البروتينات النشوانية قد اشتركت في هذا التكوين العام، فقد نظر إلى الأمراض المترافقة بها كلها على أنها تشبه التناذر.

منذ عقد مضى من الزمن كتب عالم التشريح المرضي البارز رادولف فيرتشو يقول «فقط عندما نكتشف الطريقة التي نعزل فيها المادة النشوانية، سنتمكن من الوصول إلى استنتاج أكيد حول طبيعتها». يعود الفضل إلى العمل الرائد الذي قام به

غلينر وآخرون ـ خاصة إيرل بندت من جامعة واشنطن في سياتل، وإدوارد فرانكلين من جامعة نيويورك، وألان كوهين من جامعة بوسطن ـ في أنه قد اكتشف عدد من البروتينات النشوانية المترافقة مع أعضاء مريضة مختلفة. يوحد اليوم نحو عشرين نوعاً محدداً. على الرغم من أن البروتينات النشوانية تختلف في تتابع الحموض الأمينية من مرض إلى آخر، فإن كل منها يتبع نفس السير المخرب في أعضاء الإنسان: مع تزايد عدد الآفات، فإنها تتزاحم حاصرة الخلايا المحيطة إلى درجة تعطل أو تخرب عمل الخلية الطبيعية. إن السؤال الرئيسي الذي يطرح نفسه بالنسبة لداء ألزهايمر هو هل أن النشواني الزائد في الدماغ يقوم بنفس الشيء؟

لم يحول غلينر تركيزه نحو التوضعات النشوانية في دماغ ألزهايمر حتى سنة 1977 عندما دعي للحديث عن النشواني في مؤتمر على داء ألزهايمر في المؤسسة القومية للصحة في بيثيسدا ـ وهو أول اجتماع واسع من نوعه في الولايات المتحدة الأمريكية جمع الباحثين في داء ألزهايمر. أدرك أن هنالك داء نشوانياً لم يبحث فيه إلاّ القليل، وهو ابن عم الحالات النشوانية في الأعضاء الأخرى. في نفس الوقت، كان معظم أطباء الأمراض العصبية حول غلينر قد أغشوا أبصارهم. حيث أن مجال خبرتهم كان في الجهاز العصبي المركزي، فقد رأوا النشواني في ألزهايمر بالمنظار المحدود كمشكلة متعلقة بالدماغ.

يلاحظ دينيس سيلكوي الذي هو الآن طبيب أمراض عصبية في جامعة هارفرد للطب والمدير المساعد في مركز الأمراض العصبية في مشفى برغهام والنساء في بوسطن «أن الحقل كان بحاجة إلى جورج غلينر الذي لم يكن يعرف الكثير في الحقيقة عن الجهاز العصبي، ولم يكن بحاجة لذلك، لكي يوضح فكرة أن هذا المرض في الدماغ كان شبيهاً جداً بالتجمع النشواني في الطحال أو نقي العظام. قد يتطلب الأمر أحياناً شخصاً من الخارج يدلك على الطريق».

نشرت تقارير عن الأعضاء المريضة التي تتضخم بسبب تجمعات مجهرية غريبة منذ أيام شكسبير. أطلق فيرتشو سنة 1853 ذلك الاسم على تلك المادة الغريبة بعد أن درس النشواني من نسج مختلفة. (بعد سنتين جاءت ملاحظة فيرتشو الشهيرة بأن الخلايا الموجودة تنقسم وتنتج خلايا جديدة، وهي نظرية طغت في شهرتها على إمعانه النظر بالنشواني). لقد اختار كلمة النشواني من الكلمة اللاتينية للنشاء، لأن التوضعات بدت شمعية جداً وبيضاء، وتحولت إلى اللون الأزرق تماماً مثلما يتلون نشاء الخضراوات عندما يعالج باليود. تنامت الأدلة على أن المادة النشوانية كانت في الحقيقة مشتقة من البروتين، ولكن اصطلاح فيرتشو استمر في الاستعمال، كتسمية خاطئة مقبولة. كما أشار ألان كوهن، فإن الفعل البسيط بتسمية مادة لم يكن لها اسم قد خدم «كقوة موحدة بديعة» للدراسات اللاحقة. صار مرض تجمع

المادة النشوانية يسمى الداء النشواني.

إن الشكل الخطير من الخرف الذي وصفه طبيب الأمراض العصبية والنفسية البافاري ألواس ألزهايمر في 4 تشرين الثاني/ نوفمبر سنة 1906 في اجتماع للأطباء النفسيين في توبنغن في ألمانيا، كان بنفس الشكل حالة تحتاج إلى تسمية. وصف ألزهايمر ـ الذي كان رجلاً ضخماً أنيق الملبس امتاز بملاحظاته الدقيقة جداً على الكثير من الأمراض العصبية ـ السلوك المتمرد الذي يبدو مجنوناً لأوغست د. إحدى مرضاه، في السنين التي سبقت وفاتها: ذاكرتها المتردية، عدم توجهها، وهذيانها وهلوساتها من آن إلى آخر، وغيرتها المسعورة على زوجها. كان ألزهايمر قد فحص السيدة أوغست د. في تشرين الثاني/ نوفمبر سنة 1901 عندما أُدخلت في عمر الواحد والخمسين إلى مشفى المرضى العقليين والمصروعين، وهو مصح في فرانكفورت حصل فيه ألزهايمر على أول وظيفة كطبيب.على مدى السنين اللاحقة تابع انحدارها المستمر حتى وفاتها بعمر السادسة والخمسين. استمر يخبر سامعيه فوصف تشريح الجثة المرضي لدماغها الذي أظهر أموراً غريبة فظيعة. بمساعدة المجهر الضوئي والتلوين بالفضة المبتكر حديثاً، لاحظ ألزهايمر وجود «بؤر دخنية» واسعة الانتشار، أو آلاف وآلاف من التجمعات الدقيقة منتشرة في قشر أوغست د. الدماغي. على ما يبدو فإنه لم يدرك أن هذه التوضعات كانت نشوانية. كما أنه لاحظ عدداً لا حصر

له من الخلايا العصبية، التي كانت مخنوقة «بحزم كثيفة من الليفات»، كما ذكر تقريره المنشور فيما بعد. اليوم نسمي هذه العقد من الليفات، والتي تترافق مع أمراض دماغية أخرى كثيرة الكتل المتشابكة الليفية العصبية.

كان هناك إذاً دليل على أساس أحيائي لشكل من الجنون ـ كان الخرف في تلك الأيام يعتبر عادة على أنه ذهان، وهو اضطراب في الذهن يصنف مختلفاً عن الاضطرابات التشريحية. إن ما أثار استغرابي دائماً حول قصة تقديم ألواس ألزهايمر أنه عندما انتهى، لم يكن لدى مستمعيه أي سؤال. وعندما تفرقوا، هل كان أي منهم يفكر في هذا الدليل على المرض البدني الذي يكمن وراء العقل المريض؟ أو أن بعض المرضى الذين كانوا يزدحمون في مصح المجانين في تلك الأيام كانوا يعانون من نفس أوساخ الدماغ المريبة هذه؟ هل ضاع المضمون في الغرفة، أم أن أهمية موجودات ألزهايمر كانت واضحة إلى حد أنه لم يوجد أي داع للسؤال.

في حين كان آخرون قبل ألزهايمر قد لاحظوا وجود تجمعات غريبة في أدمغة الأشخاص المصابين بالخرف، فإن رؤية ألزهايمر للكتل المتشابكة داخل العصبونات القشرية كان أمراً جديداً. بعد أربع سنوات من تقديم ألزهايمر في توبنغن، سمى إيميل كرابيلين، وهو طبيب نفسي ألماني رائد، المرض على اسم صديقه الأصغر ربما لأن أحداً قبل ألزهايمر لم يدرس

التشريح المرضي بشكل دقيق مثلما فعل ألزهايمر. بسبب عمر أوغست د. والآخرين الذين أصيبوا بنفس الحالة، افترض الكثير أن المرض هو خرف قبل الشيخوخة، خرف يصيب الناس قبل أن يتقدموا بالعمر. في نفس السنة ـ 1910 ـ الذي سمى كرابيلين المرض «داء ألزهايمر»، نشر غايتانو بيروسيني، وهو طبيب وزميل لألزهايمر كان قد تلقى وقرأ التقارير السريرية للمشاكسة الشبيه بتمرد أوفيليا (الشخصية المسرحية في مسرحيات شكسبير التي تفقد عقلها بعد أن يرفضها هاملت وتغرق نفسها) التي أصابت أوغست د.، نشر تلك التقارير في مقالة طبية. تصف السطور المقتبسة التالية مريضة ألواس ألزهايمر في الأيام الأخيرة من سنة 1901، وهي السنة التي كانت فيها تحت رعايته للمرة الأولى.

(ما اسمك؟) «أوغست». (اسم عائلتك؟) «أوغست». (ما اسم زوجك؟) «أوغست، حسبما أعتقد». . . كانت قد تناولت لغدائها قرنبيطاً ولحماً؛ عندما سئلت عما كانت تأكل، أجابت؛ «سبانخ». . . عندما طلب منها أن تعد حروف الهجاء، وصلت إلى حرف جي.، وعندما طلب منها أن تتابع قالت «أنا لا أرتدي اللباس الملائم لذلك». . . كانت تتصرف وكأنها عمياء، وتتحسس المرضى الآخرين على وجوههم وعندما سئلت ماذا تفعل، أجابت؛ «يجب أن أرتب شؤوني». . . وأثناء الفحص قالت فجأة: «لقد نادى طفل لتوه». . . وعندما دخل الطبيب

الغرفة طلبت منه أن يبقى بعيداً؛ وفي مرات أخرى كانت تستقبله وكأنه ضيف عزيز. «خذ راحتك، حتى الآن لم أجد الوقت الكافي». بعد قليل انفعلت مرة أخرى وصارت تصرخ بشدة، كطفل صغير.

سرعان ما أدرك العلماء أن اللويحات التي تترافق مع داء ألزهايمر كانت مكونة بشكل أساسي من النشواني. ولكن المادة الأساسية للآفة النموذجية الأخرى للمرض ـ الكتل المتشابكة الليفية العصبية ـ بقيت لغزاً. لمدة عقود، حتى عبر الخمسينيات، لم يكن لدى الباحثين الطرق لكشف الأسباب العميقة للمرض لأي حد من الحدود، كما كان الأمر بالنسبة للكثير من الأمراض العصبية. لم يوقف ذلك النقاش حول القذارة الغريبة الغزيرة المتجمعة في الدماغ. هل تتشكل اللويحات المعلقة بين العصبونات أو الكتل المتشابكة المشاهدة داخل العصبونات قبل أن تبدأ العصبونات بالموت أم بعد ذلك؟ هل إحدى الآفتين مسؤولة عن أذية الخلايا العصبية؟ بما أن المرض كان لا يزال يصنف على أنه ذهان، فإن أولئك الذين كانوا يسبرون أغواره كانوا بشكل أساسي أطباء نفسيين، وقد حاولوا أن يحددوه من خلال سلوك الخرف الذي أطلق له العنان. أما علماء التشريح المرضي العصبي فقد «كانوا مشغولين بشكل أساسي بتشخيص أمراض الدماغ لجراحي الأعصاب»، حسبما يقول روبرت تيري، وهو مشرح مرضي في جامعة

كاليفورنيا في سان دييغو، وأحد أصحاب الرؤى خلف أبحاث ألزهايمر في عصرنا الحديث هذا.

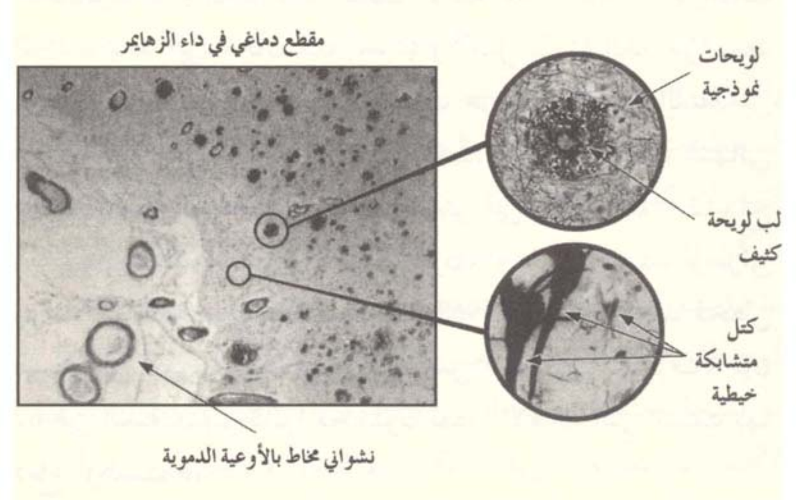
مع بداية الستينيات، استطاع الباحثون أخيراً وقد زودوا بالمجهر الإلكتروني الجديد أن يلاحظوا دلائل إضافية عن المرض. أظهر المجهر الإلكتروني الذي اخترع في ألمانيا سنة 1930 واستعمل في دراسة النسج بعد عقدين من الزمن أشياء لم يرها أحد أبداً من قبل وأبهج الباحثين في داء ألزهايمر بالتفاصيل التي لا تقارن للويحات والكتل المتشابكة. كان اليوم الذي استطاع فيه تيري ـ والذي كان عندها في كلية ألبرت آينشتاين للطب ورائداً في تطبيق المجهر الإلكتروني على داء ألزهايمر ـ أن يسحب فيه العقد المتشابكة حتى يتمكن من رؤيتها يوماً مشهوداً بالنسبة إليه. كان النزول في هذه الأكوام غير الطبيعية داخل الخلايا الدماغية بالنسبة إليه ـ وهو المظلي في الحرب العالمية الثانية ـ مثل النزول في مناطق العدو.

ساعدت الدراسات المبكرة بالمجهر الإلكتروني في تأكيد البنى الفرعية الأدق للويحات وكتل ألزهامير المتشابكة ووصفها بشكل أدق. كان مايكل كيد، وهو مشرح عصبي في بريطانيا، سنة 1963 أول من لاحظ أن الكتل المتشابكة داخل العصبونات كانت مؤلفة من زوج من الليفات المفتولة بشكل غير طبيعي. في نفس الوقت كان تيري وفريقه يميزون الملامح الأساسية للويحات. في لب اللويحات كانت ليفات النشواني تتوضع

متلاصقة مع بعضها. كثيراً ما كان يلتصق بالحافة الخارجية كتل من الخلايا الدماغية الداعمة ـ الخلايا الدبقية. كانت تمتد إلى داخل اللويحات وحولها الاستطالات المتوذمة عسرة التصنع التي تشبه الأذرع للخلايا العصبية، أي العصبونات. هذه الألياف، التي هي رقيقة في الحالة الطبيعية، والتي يمدها العصبون لتبادل الرسائل، تسمى بالاستطالات العصبية. وبسبب وجودها في الموضع المصاب سميت لويحات ألزهايمر النشوانية بلويحات الاستطالات العصبية. إن لويحة الاستطالات العصبية كتلة حقيقية ـ آفة معقدة من التوضع النشواني، محاطة بالأيدي والأرجل المتنكسة للعصبونات و الامتدادات الدبقية. لاحظ هنري فيسنيفسكي، وهو عضو بارز في فريق تيري الذي تطور لأن يصبح مدير مؤسسة الأبحاث الأساسية في جزيرة ستاتن، أن «المجهر الإلكتروني قد ساعد على معرفة أي جذر يتبع لأية شجرة». (توفي ويسنيفسكي الذي ينال الاحترام الشديد بسبب مساهماته الكثيرة لحقل عملنا في خريف سنة 1999).

على الرغم من أن المجهر الإلكتروني قد التقط الكثير من الحقائق، فإنه لوحده لم يكن ليأمل بحل لغز أي من الآفتين ـ اللويحات أم الكتل المتشابكة، أو وحداتهما الفرعية ـ تظهر أولاً على الساحة. وما إذا كان أي من الآفتين مسؤولاً عن ذبح المرض للعصبونات. كان الميل في الماضي هو لوم المرض على وجود الكتل المتشابكة، فقط بسبب الحقيقة البسيطة بأنها،

عكس اللويحات، تتشكل ضمن الخلايا التي ماتت. ولكن لم يكن يوجد دليل قوي على أن الكتل المتشابكة هي التي تقتل العصبونات. هل يمكن أن تكون الكتل المتشابكة أو اللويحات أو الآفتان معاً مجرد مخلفات تركها هجوم أساسي ما على الخلية؟ النقطة الأخرى المثيرة للاهتمام هي أن بعض الأدمغة الأقدم ـ السليم منها وتلك التي تنتشر فيها لويحات الاستطالات العصبية ـ قد احتوت على كميات مذهلة من اللويحات «المنشورة». لا يوجد في هذه اللويحات لب من النشواني ولا دوامات من الأذرع العصبية المتأذية. هل تشكل هذه السحب المنشورة أسلافاً للويحات الاستطالات العصبية؟ هل هي مؤشر على أن المرض سيأتي؟



الشكل 2.2 صورة مجهرية للويحات ألزهايمر والكتل المتشابكة فيه

بينما كان المجهر الإلكتروني يرفع الغبار عن هذه المجهولات ومجهولات أخرى، كان هناك تبدل جذري في مفهوم داء ألزهايمر يتكشف للوجود. منذ أن نشر ألواس ألزهايمر الشذوذات العصبية المترافقة مع مرض أوغست د. في عمر السادسة والخمسين، كان الاعتقاد مستمراً بشكل عام أن المرض هو خرف قبل الهرم نادر الحدوث. إذا أصيب الشخص بنفس التدهور العقلي المريع في مرحلة أقدم في العمر، فإنه كان يظن أن أعراضه تنشأ لأسباب مختلفة تماماً. شك الكثيرون بدور قساوة الشرايين التي تحصل مع تقدم العمر، أي تصلب الشرايين، حيث تتضيق الشرايين مما يسبب حرمان الدماغ من الدم الغني بالأكسجين. لكن هذه التفسيرات بدأت تتلعثم في الخمسينيات والستينيات بسبب الأدلة المتراكمة من دراسات الجثث بعد الوفاة بأن اللويحات والكتل المتشابكة من نمط ألزهايمر كانت موجودة أيضاً بكميات غزيرة في أدمغة المتقدمين في العمر، لا أدمغة الأقل عمراً فقط. يعزى الكشف النهائي لمجال العمر الحقيقي لداء ألزهايمر إلى ثلاثة علماء تشريح مرضي بريطانيين ـ بيرنارد توملينسون، وغاري بليسد، ومارتن روث. في دراستهم الأساسية سنة 1968 نشروا أنه عند فحص النسج من الموتى المتقدمين في السن المصابين بالخرف، فإن 62 في المئة منهم كانوا يحملون نفس الآفات التي تندب بها دماغ أوغست د.

باختصار، لم يكن داء ألزهايمر نادراً! كان ذلك كشفاً

مذهلاً، كشفاً يتوافق مع زيادة وجود الخرف الذي يلاحظه الأطباء في المتقدمين بالعمر. بقي داء ألزهايمر خفياً طالما أن وسط معدل الحياة في المجموعة السكانية أبقاه مطوياً. مع بداية القرن، بينما كان بعض الناس يعيشون حتى الثمانين أو أكثر، كان معدل الحياة الوسطي المتوقع عند الولادة هو تسع وأربعين سنة فقط. (توفي ألواس ألزهايمر، على سبيل المثال، سنة 1915 بعمر واحد وخمسين سنة.) حتى بحلول سنة 1950، فإن الناس في هذا البلد (الولايات المتحدة) كانوا يعيشون معدلاً وسطياً يبلغ الثماني والستين سنة. بعبارة أخرى، لم يصب الناس الأكبر سناً في الماضي بداء ألزهايمر؛ لأنه قبل أن تسنح الفرصة للمرض بالهجوم عليهم، كانوا قد ماتوا بسبب شيء آخر.

بحلول سنة 1970 كان معدل الحياة المتوقع الوسطي قد زاد إلى 70 في الولايات المتحدة، مما يفسر حسب كل المعطيات معدل الزيادة الحاد في الخرف. إن الأطباء الذين انتبهوا لاكتشاف توملیسون، وبليسد، وروث بأن داء ألزهايمر يمكن أن يحصل في وقت متأخر من العمر عرفوا بأنهم لا يتعاملون مع مجرد «الجنون» أو «الهرم». لم تعد هذه المصطلحات القديمة ناجعة. لكن عادة إهمال ضياع العقل على أنه نتيجة حتمية لتقدم السن كان مغروساً إلى درجة أن بعض الأطباء لم يبدلوا طريقة تفكيرهم أبداً. لقد استمروا في نبذ الخرف كأحد مخاطر الهرم، في حين أنهم، على الرغم من أن نمط ألزهايمر من الخرف ليس له علاج، كانوا يستطيعون

تخفيف وطأته من خلال التعاطف، أو المشاورة، أو الأدوية التي تخفف من هياج المريض. حتى اليوم، لا يزال نمط ألزهايمر من الخرف إضافة إلى الأنواع الأخرى منه في الأشخاص المتقدمين في السن يمر عابراً، في كل من عيادة الطبيب والمجتمع عامة. يلاحظ عالم النفس عتد المتقدمين في السن بول رايا المدير المساعد في جمعية ماساتشوستس لداء ألزهايمر بأنه «يمكن لأحدهم أن يخبر طبيبه بأن والده البالغ من العمر خمسة وسبعين سنة يضيع عندما يقود سيارته»، ويستجيب الطبيب «لا بأس، إنه مجرد التقدم في العمر!» يقول رايا بأنه لا يزال هناك الكثير من التخليط بين العجز الطبيعي للتقدم في السن وذلك الذي ينشأ بسبب المرض.

حالما أُدرك مدى الخراب الذي يسببه داء ألزهايمر في السبعينيات، فإن الدوافع لفهم الأسباب الكامنة خلفه ازدادت بشكل كبير. ولكن الملاحظات بالمجهر الإلكتروني لم تتقدم بالبحث إلاّ إلى حد معين. لحسن الحظ، حصل فتح طبي في أواخر الخمسينيات جعل علماء الأعصاب ينحون منحىً مختلفاً. ربط داء باركنسون بما يتضمنه من بطء في الحركة والكلام بفقد كبير للعصبونات في المادة السوداء، والتي هي منطقة صغيرة من الدماغ المتوسط تشكل المادة الكيميائية العصبية الدوبامين. يدعم الدوبامين منطقة أخرى أعلى في الدماغ، هي الجسم المخطط، والذي عصبوناته حيوية من أجل الحركة. عندما يحرم الجسم المخطط من الدوبامين فإنه يفقد فعله ويفقد الشخص حركته الطبيعية.

فرض هذا التساؤل ـ هل يمكن أن يكون داء ألزهايمر والأمراض العصبية الأخرى مرتبطة بنقص مماثل في مواد كيميائية معينة في الدماغ، أي في النواقل العصبية؟ كان هناك الكثير الذي يجب أن يبحث. (في الوقت الحالي تحدد ما يقارب من خمسين ناقل عصبي). قرر القليل من مجموعات البحث أن يفحصوا الأستيل كولين، وهي مادة كيميائية دماغية تنتجها العصبونات الكولينيرجية التي توجد بشكل أساسي في النواة القاعدية، وهي منطقة صغيرة في قاعدة الدماغ الأمامي. كان يُتخيَّل بأن الأستيل كولين يمكن أن يكون داعماً لمناطق الذاكرة في أقسام أخرى من الدماغ، حيث أن الدواء الذي يثبط عمله قد ظهر أنه يضعف الذاكرة. في سنة 1976 ختمت ثلاث فرق بريطانية المعطيات. لقد وجدت أن مستويات الأستيل كولين انخفضت من 50 إلى 90 في المئة في مرضى ألزهايمر، حسب مرحلة المرض، بينما بقيت النواقل العصبية الأخرى ضمن الحدود الطبيعية.

لقد أصبح أكثر وضوحاً أن العصبونات في مناطق الدماغ التي يضربها داء ألزهايمر بقسوة تستعمل الأستيل كولين. صار يسهل تصديق أن عوز الأستيل كولين مساهم أساسي في المرض. ومن هنا نشأت «النظرية الكولينيرجية» ـ الملحوظة بالخاصة أنها كانت أول مرة يستشف العلماء فيه الدليل عن مرضَ مباشرة منْ لجه الكيميائي. جاء باحثوا باركنسون بدواء ل ـ دوبا، وهو دواء يحوله الدماغ إلى دوبامين. كان هناك أمل

في أن الأدوية يمكن بشكل مماثل أن تعاوض عن الأستيل كولين في مرضى داء ألزهايمر. يتذكر بيتر ديفيس، وهو عالم كيمياء دماغية ساعد في الحصول على الأدلة الكولينيرجية «أن ذلك كان بداية العلاج المنطقي».

مضت سنة 1976 إلى مدىً بعيد في خلق جبهة قوية من الجهود ضد داء ألزهايمر، في كل من المستوى العلمي والجبهة القومية الأوسع. ظهرت في تلك السنة في مجلة سجلات في الأمراض العصبية، مقالة أنيقة كتبها روبرت كاتزمان، وهو رئيس قسم الأمراض العصبية في كلية ألبرت آينشتاين، يؤكد بشدة حالة المرض الخطيرة «كرابع أو خامس أكثر أسباب الوفاة في الولايات المتحدة»، وكيف أن ممارسات معينة تساعد في إخفاء تفشيه، كما يحصل عندما يتجاهل المشرحون للجثث وجود داء ألزهايمر ويعزون الموت بدلاً عنه إلى التهاب الرئة، أو التجفاف، أو أي حالة ثانوية أخرى قد تسبب بها داء ألزهايمر. عمل كاتزمان، وزميله روبرت تيري، ودائرة متنامية من العلماء الآخرين لنبذ فكرة أن داء ألزهايمر أمر نادر. عقد بعد فترة وجيزة مؤتمر في المؤسسة القومية للصحة لوضع جدول لأبحاث ألزهايمر، وبعد سنتين مهد اجتماع آخر في المؤسسة القومية للصحة الطريق لتأسيس جمعية داء ألزهايمر والأمراض القريبة منه سنة 1980. اختصر اسم الجمعية إلى الاسم المختصر جمعية ألزهايمر.

على طول الولايات المتحدة، كانت العائلات التي فيها

مصابون بالخرف يتحدون معاً في البحث عن تشخيص أكثر دقة، وطرق علاج، وتسهيلات في الرعاية، وتغطية طبية، ناهيك عن النصيحة المتعاطفة حول مشكلتهم. كانت صيحاتهم للمساعدة تقع عادة على آذان صماء. كان سير المرض طويلاً جداً ـ حيث يستمر من البداية إلى الموت في حوالي ثماني سنوات، وكثيراً ما يستمر أكثر من ذلك ـ بحيث أن المطاف ينتهي بالزوج أو الزوجة، أو الابن أو الابنة بأن يكون في كثير من الأحيان المقدم الوحيد للعناية المنهكة سنة بعد سنة مما يحبسهم في «جحيم حي» كما يسميه جورج غلينر. عندما كتبت «الملهوفة في نيويورك» رسالة قصيرة إلى كاتبة الأعمدة الصحفية أبيجيل فان بورين في تشرين الأول/أكتوبر سنة 1980 باحثة عن النصيحة حول زوجها الذي يحتمل أنه يعاني من داء ألزهايمر، كان جواب «عزيزتي آبي» هو اقتراح أن تتصل المرأة بجمعية ألزهايمر. عند قراءة هذه الرسائل القصيرة المتبادلة في صحفهم اليومية، غمر 30,000 شخص مكتب جمعية ألزهايمر المتواضع في مانهاتن في الأسابيع التالية بالاستفهامات عبر البريد سائلين عن المرض. كتبت فان بورين للمرأة تقول لها «أنت لست وحدك»، وبالفعل لم تكن لوحدها.

بعد سنة علم الأمريكيون أن أروع ممثلات هولي وود ـ ريتا هيورث، «مثال الحب» المغرية ـ كانت مصابة بألزهايمر. روع ذلك الأمة وفي نفس الوقت فسر سلوكها الغريب في السنين الأخيرة. في مجتمع يقدر الشباب ويعطي أولوية للشكل

والعقول اللامعة (فيما يسميه البعض اليوم أمة «فائقة الذكاء»)، زاد مرضها في عمق بشاعة ألزهايمر. عندما توفيت هيورث سنة 1987 بعمر ثمان وستين، قال الرئيس الأمريكي رونالد ريغان، الذي كان نجماً سينمائياً معها، بأن «شجاعتها وصراحتها وشجاعة وصراحة عائلتها قد قدموا خدمة للعالم تجذب الانتباه إلى المرض الذي نأمل جميعاً بأن يكون له شفاء قريباً». بقيت ابنة هيورث، الأميرة ياسمين آغا خان متيقظة منذ ذلك الحين حيث بقيت تقوم بحملة جمع تبرعات كل سنة لمصلحة جمعية ألزهايمر.

في الوقت الذي حول فيه جورج غلينر تركيزه إلى بروتين داء ألزهايمر النشواني في أواخر سنة 1970، كان المرض قد انتقل من كونه مجهولاً إلى كونه يعتبر كجائحة. يعتقد أن 100,000 أمريكي يفقدون حياتهم بسبب المرض. ذكر أن مليوني شخص قد أصيبوا به. حيث أن مطلع غلينر كان في برج العذراء، فكأنما قاده الميل لأن لا يكون متأخراً أبداً ولا للحظة إلى موعد إلى أبحاث ألزهايمر تماماً في نفس التوقيت الذي كان فيه انتشار المرض المذهل وتقدم عمر المجتمع يصنعان مزاجاً من الانتقام. مع غلينر أو بدونه، كان العلم يحضر نفسه لمعركة مع العدو الشرير.

لو أن المرض بقي نادراً هل كان غلينر، ومع مرور الوقت، عدد كبير من العلماء الآخرين في المجتمع العلمي

سيتابعون بحثهم في ألزهايمر بعقل متفرغ؟ «عندما يبدأ شيء بالتحرك، فإن العلماء ذوي الرؤى يحبون أن يوجدوا حيث توجد الأمور الساخنة ـ حيث توجد المتعة ـ حيث المشاكل صعبة ولم ينجح أحد» ذلك ما يقوله وليام كومر، وهو باحث بارز في الأدوية سيدخل القصة فيما بعد.

لا يوجد شك في أن غلينر أراد أن يكون حيث توجد الأمور الساخنة، حيث يمكن للالتزام بالبحث أن ينتشل الملايين من الأشخاص من مصير مظلم. عندما انتقل مع زوجته جوي إلى الشاطئ الغربي في سنة 1980، نظر غلينر إلى وظيفته الجديدة في قسم التشريح المرضي في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو على أنها بداية منعشة جديدة. عند افتتاحها في بداية الستينيات كانت جامعة كاليفورنيا في سان دييغو أول جامعة أمريكية تؤسس قسماً في العلوم العصبية إضافة إلى إلحاق برنامج دراسة الدكتوراه به. إن الاهتمام الحذر بحقل مازال في فجر بزوغه كان يعني أن غلينر كان يعمل في أقصى ما يمكن أن يحصل عليه باحث للدماغ من موارد في ذلك الوقت.

عندما وصل إلى مجمع لا جولا، كان غلينر يعتبر من قبل البعض على أنه الرجل الذي يعرف أكثر من أي إنسان آخر عن الداء النشواني وبروتيناته. مع ذلك عندما انتشر الخبر بأنه يحاول أن يعزل النشواني من الدماغ بهدف إلقاء الضوء على سبب داء ألزهايمر، كان هناك الكثير من المشككين. يقول فيتو كوارانتا، عالم في علم الأحياء الخلوي في مؤسسة سكربس للأبحاث في

لا جولا وصديق لغلينر بأنه «كان يحترم غلينر جداً؛ لقد كان شخصاً يحب العزلة ويفهم موضوع عمله. ولكن الناس لم يكونوا متأكدين حتى من أنه كان على الخط الصحيح ـ أو أنه كان هناك بروتين ليوجد ويسبب ذلك الخراب في الدماغ. أنا نفسي كنت أعتقد بأن فرصه كانت 50 ـ 50». على الرغم من أن النشواني كان قد تحدد كعنصر أساسي في الأنقاض المنثورة في الدماغ قديماً حتى في العشرينيات، فقد لا يكون له أي تأثير في تسبب المرض. إذا كان هنالك شيء في هذه اللويحات له دور، فقد كان يعرف أن عشرات من البروتينات الأخرى تنغرس في تلك التجمعات، ولذلك فقد لا يكون النشواني هو أسوأ أفراد المجموعة. أو قد لا يكون للبروتين المحرض أي علاقة باللويحات على الإطلاق ـ بروتين علاقته الأساسية بالكتل المتشابكة كما يخمن البعض.

مضى غلينر بطريقه الخاص، غير مبال بالقيل والقال. كان طويلاً ونحيلاً ذا شعر مموج فضي اللون وحواجب كثيفة وأنف طويل، وقد سماه أحد أصدقائه «بالثعلب الفضي»، وبالفعل فقد كان يتابع تفاصيل عمله بعيني ثعلب. بالإجمال، كان مشغولاً بمهمة مزدوجة، حيث أنه كان يحاول أن يحل لغز ألزهايمر، ويحاول أيضاً، كما سنرى فيما بعد، أن يهتم بأولئك الذين أصابهم المرض. كان شديد الالتزام بجدول زمني فرضه على نفسه، وكباحث كان يميل لأن يكون أكثر انعزالاً. لم يكن يتعاون كثيراً مع المختبرات الأخرى، ولكونه من المدرسة

القديمة، فبدلاً من أن يعطي عمل المخبر لحشد من طلاب ما بعد الدكتوراه، كان يفضل أن يلوث يديه على منضدة المختبر، وكان اعتماده على نفسه يصل إلى درجة نفخ الزجاج لجعل الأنابيب مستدقة. كان يعتقد أن نقص سمعه قد ساهم في انعزاله، وعلى الغالب، جعل نظره أكثر حدة.

مع شدة انشغاله، فإن أصدقاءه وزملاءه المقربين يذكرونه كرجل حنون، حسن الطبع بأخلاق كريمة تقليدية وتكتم هادئ، والذي كانت كنزته الصوفية من الكشمير وسترته الصوفية السميكة ذات رقع المرفقين ـ حصيلة زيارته المتكررة لمتاجر نوردستورم الرخيصة ـ تدل على أنه «رجل محترم». (تذكر زوجته جوي أنها عندما رأت غلينر لأول مرة سنة 1976 أنها «لم تكن قد اجتمعت برجل بمثل هذه الوسامة وبمثل هذا الذوق السيئ في الملبس»). من تحت هذا المظهر الخارجي الرسمي كان يمكن أن يظهر بعض اللهو. كانت ابتسامته العريضة التي تنتقل للآخرين ولمعان معين في عينيه يشيران إلى أنه يخطط لأمر ما. في مناسبات أخرى، كان يمكن لهذا العالِم المشغول ـ الذي يعتبر فترة الغداء تعطيلاً ـ أن يكون فظاً وإقليمياً تجاه الباحثين المنافسين. تقول جوي أن لديه سبباً في ذلك. منذ عدة سنوات، أحس أن زميلاً عزيزاً قد غدر به عندما راجع عمله الذي يريد نشره في مجلة، ومن ثم قام بنشر نفس المادة العلمية قبله. مع ذلك، فإن غلينر كما تقول جوي كان في أعماقه «مثل القط الوديع».

«إن إتقان صنع الحلوى» كما كان يرى غلينر الأمر، يتطلب المثابرة والصبر. حتى ولو كان مخطئاً ولم يكن النشواني أمراً مهماً في داء ألزهايمر، فإن ذلك بحد ذاته سيكون من الموجودات المهمة. إن الطريقة العلمية، في أنقى أشكالها، تهدف إلى نقض النظريات القائمة بغية الاقتراب أكثر من الحقيقة. ولكن إذا كان النشواني لاعباً أساسياً، «فسيكون هناك أمر فائق» كما أخبر جوي، التي كان يشاركها في تفاصيل جميع ما يحصل في المختبر. بداية، إن معرفة التركيب الكيميائي للبروتين النشواني في داء ألزهايمر، قد يجعل من المحتمل، كما يعتقد غلينر، أن يتم تشخيص داء ألزهايمر باختبار دموي؛ إذا كان مستوى البروتين عال، فقد يكون مؤشراً على وجود المرض. حتى يحصل ذلك، فإن الطريقة الوحيدة لمعرفة ما إذا كان شخص حي مصاب بالمرض بدون شكل هي حفر نقب في الجمجمة وأخذ عينة من المادة الرمادية لتحليل كمية اللويحات والكتل المتشابكة.

تبقى اليوم هذه الطريقة هي الوحيدة لتأكيد التشخيص في الشخص الحي. كثيراً ما كان يدهشني أن الشخص الذي يحمل عبء الخرف يحتاج إلى هذا الرض الإضافي بحفر رأسه، وهو الذي تعنيه فعلاً العملية. حيث أن معظم الأطباء يفكرون بنفس الطريقة، فإن خزعة الدماغ لا تجرى في العادة. الأكثر من هذا، فإنها قد لا تصيب النسيج المتخم بالمرض، وبالتالي تعطي سلبية كاذبة. لذلك فإن الأطباء يصلون بدلاً عن ذلك إلى

تشخيص «محتمل» لألزهايمر عبر التقييم العصبي والذهني وباستبعاد حالات أخرى يمكن أن تؤدي إلى الخرف. يشكل خرف ألزهايمر والخرف الوعائي (تسبب الأخير عادة السكتة الدماغية) حوالي 90 في المئة من جميع حالات الخرف؛ ويشكل ألزهايمر لوحده حوالي 70 في المئة منها. مع ذلك يجب البحث في قائمة طويلة نسبياً من الحالات الأخرى المسببة للخرف ـ داء بيك، وداء باركنسون، والأمراض العصبية التنكسية الأخرى، والأمراض المناعية، والأمراض الإنتانية مثل التهاب السحايا ونقص المناعة الذاتية المكتسب (الإيدز ـ السيدا)، إضافة إلى أورام الدماغ، ورضوض الرأس، والاضطرابات الاستقلابية، والذيفانات، والأدوية والمشروبات الميتيلية، والاكتئاب، وهذا غيض من فيض. في بداية الثمانينيات، عندما كان يوضع تشخيص «احتمال» ألزهايمر، فإن احتمال خطأ التشخيص كان حوالي 10 إلى 30 في المئة.

كان يمكن الوصول إلى التشخيص الأكيد بعد الوفاة إذا رغبت العائلة في ذلك. كان يمكن للعينات المفحوصة بعد الوفاة أن تظهر الحالة الحقيقية للويحات والكتل المتشابكة عندما تؤخذ نسج من مكانين أو أكثر من مناطق الدماغ التي كثيراً ما يصيبها داء ألزهايمر. على سبيل المثال، إذا كانت منطقة الحصين ومنطقة القشر الدماغي عند شخص يبلغ الخامسة والسبعين من العمر تحوي على خمس عشرة لويحة أو أكثر في كل ميليمتر مربع، فإن ذلك كان يعتبر دليلاً واضحاً على داء ألزهايمر،

وكذلك لو كان الحصين مغموراً بالكتل المتشابكة. ولكن ما فائدة التشخيص بعد الوفاة للمريض؟

كما كان غلينر يدرك تماماً، أنه على الرغم من أن داء ألزهايمر لا علاج له، فلو استطعت أن تشخص المرض في الأحياء، يمكن عندئذ على الأقل أن تقدم المعالجات التي تنقص الهياج وتقوم بالتحضير للاستشارات. الأكثر من هذا، يمكن للتشخيص الحاصل بفحص الدم أن يحمي من خلط داء ألزهايمر بالخرف القابل للعلاج، بالإضافة إلى التخلص من عبء استبعاد الحالات الأخرى. وعندما يأتي العلاج في يوم من الأيام، فسيكون لدى الأطباء طريقة لمعرفة من يجب أن يعالج.

لكن الاختبار التشخيصي كان مجرد الطرف القريب لما يمكن أن يحصل من فهم تتالي الحموض الأمينية في النشواني. على الطرف البعيد كان غلينر يتطلع إلى دواء مفيد لعلاج داء ألزهايمر. حتى أنه تجرأ في بعض الأحيان على ذكر كلمة «الشفاء». قد يكون فك شفرة التركيب البروتيني كإيجاد مفتاح يفتح باباً خارجياً ضخماً يؤدي إلى أبواب داخلية أصغر وإلى حجرات خفية. من الممكن نظرياً أن تظهر إلى الأنوار الطفرة في الجينة الموافقة للبروتين، ومن يدري، ربما جينات وبروتينات أخرى مرتبطة بالأمراض. كان غلينر يميل إلى الاعتقاد بأن الشدات البيئية يمكن بشكل ما أن تهيج عملية تقدم المرض. مع ذلك إذا كان من الممكن إظهار ولو واحد من جذور العلة في الجسم، فقد يمكن استهدافه بالأدوية، وبالتالي إبطاء، أو

إيقاف، ومن يدري، ربما حتى عكس تخرب العصبونات.

كان عزل غلينر وونغ للبروتين النشواني الدماغي سنة 1983، والذي يدل عليه اللون الأخضر التفاحي الحي عبر المجهر المستقطب، قد اعتمد على نظرة غلينر لأعظم مصادر قوة العالم ـ التخيل «والقدرة على عدم التقيد بالمفاهيم الثابتة. بحيث يملك إمكانية تجاوز المنعطفات قبل أن يصل إليها». ولقد قام بذلك بالفعل وهو يجري وراء التوضعات النشوانية في جدران الأوعية الدموية للدماغ، والتي ظهر أنها أسهل منالاً من النشواني في المادة الرمادية. ولذلك، وعلى فترة عدة أشهر، أتقن غلينر وونغ طرقاً محكمة لأخذ السحايا، وهي الطبقة الخارجية الحامية والتي فيها شبكة من الأوعية الدموية، وطحنها، وانتزاع الأجزاء الوعائية وقطع النسيج الضام بحيث يبقى فقط النشواني. لم تكن الطرق التي استخدماها جديدة بالضرورة، ولكنهما طبقاها في حالات كثيرة بطريقة خاصة لعصر النتائج منها.

كما يذكر كايني ونغ، «عندما كان جورج متحمساً، لم أكن أظهر أنا الحماس، وعندما كنت أنا متحمساً، لم يكن جورج يظهر الحماس، ولقد قمنا بذلك لكي نبقي أنفسنا تحت المراقبة المستمرة». كان ونغ، الذي حصل لتوه على شهادة في علم الاجتماع مَن جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، قد أبدى اهتمامه بالبروتينات بينما كان يكسب قوته بغسل الأدوات

الزجاجية في مختبر كيميائي. عندما أعلنت الوظيفة مع غلينر عن نفسها، اختار أن يضع علم الاجتماع على الرف الخلفي.

كان مما سهل الأمور، أن النسيج الدماغي الذي عمل عليه العالمان يأتي من بنك أدمغة يشغل زاوية من مختبر غلينر المؤلف من ثلاث غرف. عندما أنشأ غلينر هذا المختبر في ربيع سنة 1981، كان من أوائل المخابر المتفرغة في العالم لأبحاث ألزهايمر، وكان مكوناً ببساطة شديدة من مجمدتين مسطحتين ضخمتين من نوع ريفكو. إذا كان سيجد الجواب «الجزيئي» لداء ألزهايمر، كما كان يشير إليه دائماً، فقد كان غلينر يحس بأنه من الضروري جداً سهولة الوصول الدائم إلى عينات طازجة. كانت سعة كل مجمدة ريفكو حتى 200 دماغ، وبحلول سنة 1983 كان البنك أكثر من نصف ممتلئ. يقول ونغ أن ذلك «كان أفضل ميزة تمتعنا بها». «إذا لم يكن لديك حقل فلن تستطع أن تكون مزارعاً». إن وزن الدماغ الطبيعي يبلغ حوالي ثلاثة أرباع الرطل ـ هذا صحيح حتى بأدمغة المتقدمين في السن العاقلين، والتي نادراً ما تفقد أكثر من 10 في المئة من كتلتها. بالمقارنة، فإن الدماغ الذي أذبله داء ألزهايمر قد ينقص حجمه إلى رطلين أو أقل. كانت بعض المقاطع التي فحصها العلماء مجردة من الحجم الخلوي إلى درجة أن الشقوق الدماغية، وهي الأثلام على طول سطح الدماغ، قد تحولت إلى أخاديد سحيقة.

اتصلت العائلات من القاصي والداني بغلينر لكي يضع

تشخيصاً لعلة دماغ قريبهم المتوفي بالتشريح المرضي بعد الوفاة. وضع غلينر الترتيبات لكي يجري فحص جثة مباشر، تحضر بعدها المقاطع النسجية لغرض التشخيص والأبحاث قبل أن يغلف الدماغ بكيس بلاستيكي سميك ويوضع في المجمدة. يمكن للتشخيص المبني على تشريح الجثة أن يقدم للأقارب معلومات مفيدة. يمكنهم أن يعرفوا أخيراً ما إذا كان المرض المميت هو فعلاً ألزهايمر ـ أو ربما داء بيكس، أو التهاب الجهاز اللمبي في الدماغ، أو بعض الحالات الأخرى المسببة للخرف. إن المساهمة في البحث بتقديم الدماغ يعطي شعوراً إيجابياً بأن العائلة تهاجم المرض، لا عن طريق أبحاث غلينر فحسب، ولكن أيضاً عبر عمل الكثير من العلماء على المستوى القومي والعالمي الذين يطلبون عينات من بنك الدماغ.

ولكن يمكن لتشخيص داء ألزهايمر في الشخص المتوفى في منتصف العمر أن يصبح هاجساً لأعضاء العائلة أحياناً. يمكن أن يثير ذلك الخوف من أنهم هم أيضاً يحملون الجينات ذات المصير المشؤوم. كان هناك منذ زمن طويل جدال مستمر في عالم الطب عن إمكانية أن يكون داء ألزهايمر موروثاً، وكانت التقارير المتزايدة عن عائلات يحصل فيها الكثير من الحالات ذات البداية المبكرة في جيلين متعاقبين أو أكثر تقوي الرأي بأن الشكل الباكر النادر من داء ألزهايمر ربما كان يمرر من جيل إلى آخر عن طريق جينة طافرة جسدية سائدة. لكن بعض الباحثين، لا يزالون يناقشون بصمود أن المخاطر البيئية وليس المورثات

هي التي تحرض المرض. يترك هذا الخلاف الأبناء والأخوة مشوشين كالواقف على الأعراف.

كان للمرحلة التالية من بحث غلينر وونغ مظهراً محايلاً. لكي يستنتج تركيب النشواني من الحموض الأمينية، كان يجب أن يحل النشواني الصلد فقط إلى الحد الذي يمكن معه سحب تسلسله الكيميائي، ولكن ألاّ يحل بشكل زائد يخرب المادة ويخفي تتالي الحموض الأمينية فيها. عندما بدأ العمل، كان الصيف في لا جولا يبدي كل الدلائل على أنه يتبع النمط التقليدي: «أيار/مايو رمادي، حزيران/يونيو كئيب، تموز/يوليو مميت». كان غلينر يترك المخبر المبرد عدة مرات في الأسبوع ويخرج إلى الحر، ويسير في طرقات المجمع يحيط به شجر الأوكالبتوس، ويأخذ الباص إلى منطفة هيلكريست في سان دييغو، ثم يمشي إلى الشارع الثالث. هناك كان يقبع الكوخ الصغير، الذي امتلأت صناديق الأزهار على نوافذه بأزهار إبرة الراعي الزهرية اللون، والذي حوله هو وجوي حديثاً إلى واحد من أوائل مراكز الرعاية اليومية المخصصة لمرضى ألزهايمر.

حصلت حادثة واحدة في الصيف السابق كانت السبب في إحداث عائلة غلينر لمركز ألزهايمر العائلي تقريباً بين ليلة وضحاها. بعد أن تناولا طعام العشاء في منزلهما في لا جولا، ذهبا إلى مخبر غلينر، كعادتهما مساء كل يوم تقريباً. كان غلينر يحس دائماً بأن عليه أن يمضي للأمام وكان يحب أن ترافقه جوي من أجل الصحبة. كانت جوي ـ وهي ثاني زوجة لغلينر ـ

تشارك زوجها التزامه المطلق بحل لغز داء ألزهايمر، خاصة أنها قد رأت أمها تعاني من سنين من الخرف المسبب بالسكتة الدماغية. في المختبر، كانت تساعد في الأعمال الكتابية أو تنظيف الأدوات الزجاجية. حوالي الساعة الواحدة صباحاً، مباشرة قبل أن ينهيا عمل اليوم، تلقى غلينر مكالمة هاتفية من عجوز مضطرب جداً: «لن أخبرك باسمي، لأنني لا أريد أن توقف ما أريد أن أقوم به، ولكن عندما تصل الشرطة إلى هنا، فإنها ستجد رسالة تخبرهم بأن يتأكدوا من أن دماغ زوجتي سيصل إليك من أجل بنك الدماغ لديك حتى نستطيع أن نوقف هذا المرض المريع. سوف أقتل نفسي وإياها».

بينما حاول غلينر تهدئة الرجل، اتصلت جوي بمن تعقب مصدر المكالمة. كان المتصل عجوزاً في جوليان، وهي بلدة منجم ذهب قديمة على بعد ساعة من القيادة إلى الشرق من لا جولا. تم الاتصال بشريف جوليان، وعندما وصل إلى منزل الرجل، وجد الرجل والبندقية في يده، وهو لا يزال يتكلم على الهاتف مع غلينر، ووجد في الغرفة المجاورة زوجة العجوز، وقد أنهكها الخرف. في اليوم التالي ذهب غلينر وزوجته بالسيارة للقاء الزوجين. لم يكن الزوج، الذي كان هو نفسه بصحة سيئة، يريد أن يضع زوجته في منزل عناية بالمسنين أو أن يرهق ابنهما بمشاكله. أما الابن، فحالما تم الاتصال به استيقظ على حجم المشكلة، وأحضر أبويه فوراً للعيش معه ومع زوجته.

تذكر جوي أن «تلك الحادثة كانت حادثة مريعة بالنسبة لنا»، وعندما كنا نقود السيارة نحو المنزل ذلك المساء، التفت إلي غلينر وقال، ياصغيرتي ـ كان دائماً يناديني ياصغيرتي ـ ماذا ستفعلين غداً؟ فسألت لماذا. قال لأنه قد حان الوقت لكي نبدأ بالاهتمام بالأحياء. مباشرة في اليوم التالي بدأ بالبحث عن مكان يستأجره. وجد كوخ هيلكريست خلال أسبوعين، وخلال ستة أسابيع كان قد حصل على تمويل للتأسيس، وعلى رخصة، وعلى مجلس مدراء، وعلى وضعية اللامستفيد، وبمساعدة متطوعين أعاد تعمير الكوخ الذي كان يتداعى.

لم تجر الأمور يوم افتتاح المنشأة الجديدة كما خطط له غلينر وزوجته. بعد تحديد اليوم، تلقيا دعوة من البيت الأبيض لحفل موعده في اليوم نفسه، وكانت المناسبة هي توقيع الرئيس ريغان على إعلان يجعل أسبوع الشكر أسبوع وعي قومي لداء ألزهايمر. كان من البديهي أن يكون غلينر مدعواً وهو الذي كان سابقاً مشرحاً مرضياً بارزاً في المؤسسة القومية للصحة، ومنذ ذلك الوقت مستشاراً علمياً لجمعية داء ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به إضافة إلى كونه مؤسساً مشاركاً في فرع ألزهايمر المحلي في سان دييغو. الأكثر من ذلك، كما تذكر جوي، فإن غلينر كان هو الذي اقترح على عضو الكونغرس من كاليفورنيا وليام لوري أن يخصص أسبوع الشكر لداء ألزهايمر، وقدم لوري المشروع لموافقة الكونغرس. تذكر جوي أن ذلك «كان شيئاً لا نستطيع إلا أن نقوم به»، لذلك حزما أمتعتهما وسافرا

شرقاً بالطائرة إلى اجتماع الغرفة البيضوية في البيت الأبيض، وقد تركا الباقين مسؤولين عن حفلة غداء افتتاح مركزهما.

بعد عدة سنوات أخبر جورج غلينر صحفياً من سان دييغو عن حديثه ذلك اليوم من شهر تشرين الأول/أكتوبر مع الرئيس ريغان. «نظر الرئيس إلي وسأل، ما هو داء ألزهايمر؟ شرحت له بأن الداء هو كتل متشابكة ولويحات تتشكل في المادة الدماغية وتمنع الخلايا العصبية من أن تنال ما تحتاجه من التغذية. حسناً، لقد نظر إلى وابتسم. كل ما أعلمه هو أن والدتي قد توفيت في منزل العناية بالمسنين ولم تتعرف علي في النهاية». التقطت صورة لغلينر مع ريغان، الذي ابتسم ابتسامة مطمئنة.

كانت الزيارات إلى هلكريست بالنسبة إلى غلينر تبديلاً مرغوباً عن عمل المختبر الذي كثيراً ما كان يسير بنظم بطيء بشكل محبط. منذ أن فتح مركز العناية اليومي المؤلف من خمس غرف أبوابه لستة مرضى، كان التقدم مباشراً ومرضياً. بحلول تموز/يوليو 1983 كان هناك عشرون مريضاً وكان عدد كبير من المكالمات يأتي كل يوم. كان المركز الذي عملت به جوي - كمديرة للبرنامج - مع ممرضتين وعدد قليل من المتطوعين، يبقي «الجحيم الحي» كما يسميه غلينر بعيداً عن أعضاء العائلة الذين كان عليهم أن يتحملوا كل عبء للمرض تماماً مثل المرضى. وجد غلينر الذي كان المستشار الطبي لمركز العناية اليومية أن مشاهدة سير المرض المريع في هلكريست يقوي عزيمته في المختبر. في نفس الوقت، كان تعاطفه مع

المرضى وعائلاتهم أشد بكثير بسبب المجموعات المزعجة من اللويحات والكتل المتشابكة التي يراها تحت المجهر.

يذكر دينيس سيلكوي الذي تعرف على غلينر في منتصف الثمانينيات عندما عملا كلاهما في الهيئة الاستشارية العلمية لجمعية داء ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به، أن «غلينر كان محموماً لأن يساعد مرضاه»، «كان يتكلم عن عمله السريري بنفس الإخلاص الذي يؤدي به عمله». أراد أن يقوم بالشيء المثالي في الطب ـ الذهاب من جانب سرير المريض إلى الشفاء في المختبر.

إن تعريف الكتب المدرسية لأعراض ألزهايمر العقلية يشتمل على فقد لأربع قدرات أساسية ـ الذاكرة، والتوجه، والحكم، والتفكير المنطقي ـ وكما أصبح طاقم هلكريست يدركون فإن هذه العلل تشكل محيطاً لا نهاية له من العلاقات المهدمة بين المريض ومحيطه. يذهب العقل المعتل معه بالقدرة على إيجاد الكلمات والحديث، والقدرة على كتابة ملاحظة، أو قراءة كتاب، أو معرفة حافة عشبة أو سكين باللمس، أو معرفة شراب من طعمه، أو معرفة ما إذا كان الشيء الذي يطير فوق الرأس هو طائر أم غمامة! بدون تذكر المحتوى، فإن البصر والحواس الأربع الأخرى تصبح أدوات خاوية. يدعو فقدان الاتصال حصول الأوهام. يمكن أن يبدو داخل الخزانة المظلم كحفرة عميقة مظلمة. يمكن أن يسمع صفير القطار على أنه صراخ مثير للرعب. عند النظر للمرآة، قد لا تتعرف المرأة على

نفسها وتتراءى شخصاً يأتي من أسوأ مخاوفها ـ عشيقة زوجها. أو حتى الشيطان اللعين.

يمكن أن تظهر أكثر العواطف سوداوية إلى السطح، بما فيها الاكتئاب والقلق، والزورية، وهجمات الرعب، والعدوانية. يمكن أن يتطور الهياج والتشوش إلى الأهلاس، والتخيلات، وعدم النوم والعادة التي سماها المعتنون بالمرض «تناذر غروب الشمس»، وهو ميل المرضى لأن يصبحوا أكثر تشوشاً وغير متوجهين خاصة في وقت متأخر من اليوم مع الميل للتجوال، خاصة في الأماكن غير المألوفة. حسب غلينر فإن هذا التصرف يحصل لأنه في نهاية اليوم، فإن قدرة المريض المتهالكة على التدبر تصبح أقل بسبب تعبه.

بالنظر إلى حالتهم، فقد يظن المرء ان الكثير من المرضى سيختارون الانتحار. مع ذلك، فبالمقارنة مع أولئك المصابين بأمراض أخرى معينة غير قابلة للعلاج ـ مثل داء هنتنغتون على سبيل المثال ـ فإن القليل من مرضى ألزهايمر يتبعون ذلك المنحى، وليس سبب ذلك فقط أن المرض (في المراحل الأولى على الأقل) يجعلهم ينسون مرضهم.

في داء هنتنغتون، بينما تتدهور السيطرة الحركية للشخص باكراً في سير المرض، فإن دماغ المريض لا يتدهور، لذلك تبقى لديهم بصيرة عما يعني تدهور حالتهم بالنسبة إلى مستقبلهم، كما ترى ماريلين ألبرت، مديرة قسم أبحاث

الشيخوخة في مشفى ماساتشوستس العام وأستاذة في الأمراض النفسية والعصبية. على النقيض من ذلك، يمكن لداء ألزهايمر أن ينقص من البصيرة في مرحلة باكرة نسبياً. تقول ألبرت «يعاني مرضى ألزهايمر من مشكلة في التطلع إلى المستقبل ورؤية عواقب المرض بعيدة المدى. يجب أن يكون لديك بصيرة عما يجري لك لكي تصبح كئيباً وتريد أن تنتحر»، قد ينكر المصابون حتى أنهم يعانون من مشاكل في الذاكرة، وهنا أيضاً، كما تقول ألبرت، ليس من الضروري أنهم منكرون. بل أنهم قد لا يكونون قادرين على القيام بالربط الذي يسمح لهم بأن يفهموا التغيرات التي يمرون بها.

هناك قول شائع بين العاملين في المجال الصحي مدلوله أنه ليس الشخص الذي يقول «يا ويلتاه، إنني أنسى الأشياء، لا بد أنني مصاب بداء ألزهايمر!» هو الذي يصاب بالمرض، بل أن الذي يصاب هو الشخص الذي ينسى الأشياء ولا يقول شيئاً.

فوجئ غلينر بالمرضى الذين، في المراحل الأولى من المرض، كانوا يتكلمون بعلم وطلاقة، وكانوا يبدون عقلياً أصحاء جداً. كانوا يخفون عدم قدرتهم على التعامل مع الذكريات الحديثة وحفظها بالتنقيب في بئرهم العميقة عن الذكريات القديمة العهد. على سبيل المثال، كانت هناك مارثا التي كانت تلبس بشكل نظيف ـ لوحدها كما تقول ابنتها ـ

وتتحدث بالتفصيل عن السنين الكثيرة التي كانت تدرِّس فيها التاريخ. ولكنها كلما تكلمت عن زوجها المتوفى حديثاً كما لو أنه كان ما زال على قيد الحياة، كان غلينر يحس أنه ينظر في جوهر المرض. في المراحل الأبعد، حتى بعد أن تتدهور القدرات العقلية، فإن أدب المريض الاجتماعي يمكن أن يومض بطرق مدهشة، كما لو أن المرء يتمسك بقيم الكرامة الإنسانية هذه قبل أي شيء آخر. «إن الأخلاق هي أول شيء نتعلمه» كما تقول جوي غلينر، «إنها في الذاكرة طويلة الأمد وواحدة من أواخر الأشياء التي يفقدها الدماغ المتهاوي».

في أحد الأيام في هلكريست، انحنت ميري، إحدى الممرضات، لتضع مأخذ التوصيل الكهربائي للتلفاز، ففقدت توازنها، وسقطت. قفز ثلاثة من المرضى الذكور، وكلهم يعانون من مراحل متقدمة من داء ألزهايمر، من على كراسيهم وهرعوا بأسرع ما يمكنهم لمساعدتها. لم تملك ميري والعاملون الآخرون غير أن يدهشوا من هذا التصرف السلوكي. بدا الأمر مشجعاً جداً، خاصة وأن هؤلاء المرضى الثلاثة لم يعودوا قادرين على استعمال الهاتف، ولا قيادة السيارة إلى السوق، ولا حتى صنع شطيرة وأكلها بدون مساعدة.

في بداية الثمانينيات، لم يوجد بالكاد أي دليل يرشد عائلة غلينر إلى أفضل طرق العناية بالشخص المصاب بالخرف. ولكن مع مساعدة الأخصائيين بالشيخوخة ومقدمي العناية لكبار السن،

وضعوا برنامجاً يومياً أبقى المرضى أكثر ما يمكن نشاطاً وتوجهاً: تمارين حيهوائية، ومشي في الهواء الطلق، وسرد قصص، وقراءة الجريدة بصوت عال (توجه للحقائق)، وعدد لا يحصى من الألعاب ـ قذف الحلقات، والكرة الطائرة، والغولف المصغر، والبنغو، وحدوة الحصان. كانت ساعة الموسيقى تجري عادة بعد الظهر عندما يصل غلينر. كانت ليديا ذات القوام المنتصب، والتي تبلغ الرابعة والثمانين من العمر، تجلس إلى البيانو الذي تبرعت به مؤسسة لورنس ويلك، وهي تعزف ألحاناً من أيام الأربعينيات الرائعة. كانت الموسيقى تعيد الكثير من المرضى إلى الأوقات الماضية السعيدة. يعود الفضل إلى ذاكرتها القديمة العهد القوية في أن أصابعها الرشيقة لا تخطئ أبداً في إشارة موسيقية، على الرغم من أنه، من ناحية أخرى، فإنها كانت تنسى أنها قد عزفت أغنية ما وقد تعيد عزفها مرة بعد مرة، إلى أن، وكما تصحح الأسطوانة عندما تعلق، يربت أحدهم على كتفها وتبدأ بلحن جديد. كان غلينر، الذي يسميه المرضى «الدكتور جي» يراقص المرضى واحدة بعد الأخرى حتى يراقص جميع السيدات. كان يحس أن الوصال الاجتماعي مع المرضى له نفس أهمية الاستجابة لحاجتهم الطبية. وبينما كان يراقصهن كان يحني قامته التي تبلغ ستة أقدام وإنشين لينظر في عيونهن. كان يعتقد أن تلك هي أفضل طريقة لأن يحصل على انتباههن ومواصلتهن.

تعلم العاملون بالتدريج ما يجب وما لا يجب فعله. أخبر أليس كم أعجبت بنحتها، حتى ولو كنت لا تعرف ما الذي تصنعه. لا تجبر الحقيقة على المريض. إذا كان هنري يعتقد أنه في مدينة طفولته في روزمونت، دعه يكون هناك. إذا كان سام يظن أن أحدهم قد سرق محفظته، أظهر له الرثاء والأسى. قدم طيفاً من الخيارات ـ ولكن ليس بشكل أسئلة، لأن ذلك يسبب التشويش وقد يحرض ارتكاساً مأساوياً، ولكن عن طريق إعادة توجيه المرضى. إذا لم يرغبوا في الذهاب للمشي، اعرض عليهم العمل اليدوي أو اللعب. في يوم من الأيام بعد الظهر سأل، متطوع لا يدرك الوضع، ولتر، الذي كان يبلغ السابعة والسبعين من العمر وقد مر عليه ست سنوات في المرض، من هو الشخص المحظوظ الذي سيحصل على بطاقة التهنئة التي يلونها. رسمت نظرة الصدمة على وجهه. تمتم بصوت عال، مصدراً سلسلة من الأحرف اللينة بدون أحرف ساكنة، وبالحكم من النظرة المتوترة في عينيه، يمكن التخمين بأنه قد كان يحاول أن يقول، «أنا أفهم ماذا تسأل، ولكنني لا أستطيع أن أجيب، وأنا أحس بانزعاج بسبب ذلك». تعلم المتطوع بسرعة أن يقدر ليس فقط ما الذي لا يستطيع المريض أن يستجيب له، بل أيضاً الجهد الهائل المطلوب من قبله للاستجابة في المقام الأول.

كانت مشية ولتر شحطاً متردداً. كان المرض قد ترقى لحد كاف يجعله يهاجم مراكز دماغه المسيطرة على الحركة. مع

مرور الوقت، كانت إعاقته الجسدية والفكرية يتحدان ليشكلا عجزاً عاماً. لقد كان ينسى، أو يصبح ببساطة غير قادر بدنياً على المشي أو رفع رأسه. وقد يكون مسبقاً غير قادر على الابتسام. أنهت أوغست د. مريضة ألواس ألزهايمر أيامها وهي منثنية مثل الجنين، ذلك الوضع الذي يتذكره الجسم أحسن ما يتذكر. كان هناك فرصة كبيرة بأن ولتر، مثل نسبة كبيرة من مرضى ألزهايمر، سيموت بسبب التهاب في الرئة. عندما تنسى أو تفقد كيفية البلع، يمكن للطعام أو الشراب أن يستنشقا إلى الرئة، منحبسين هناك ومحرضان للإنتان.

أدرك العاملون في هلكرست أكثر فأكثر أن أفضل ما يمكن أن يقدموه للمرضى هو محاولة إزالة أي شدة أو حاجة لاتخاذ قرار أو مواجهة مجهول قد تشكل عبئاً على دماغ المريض الضعيف. أصبح الهدف الرئيسي من عنايتهم هو تأمين الأمان، والأكثر من ذلك المحبة. تقول جوي غلينر «بأننا قد اكتشفنا أنه يوجد فعلاً علاج لداء ألزهايمر، إنه صمغ يسمى الحب، يمكن أن يكون لديك مريض غير متوجه أبداً ومشاكساً، ويمكن للمحبة أن تساعده بأن يهدأ». يقول عالم النفس بول رايا، «في الأحوال العادية تعتمد حقيقة حياتنا اليومية كثيراً على قنوات الذاكرة والتعلم في الدماغ، ولكن عندما يغلق داء ألزهايمر هذه القنوات، تصبح جذور الحقيقة لدى الشخص مغروسة فيما يرى وفيما يحس. تصبح تجربتهم العاطفية هي حقيقتهم. ولذلك،

فإن الحفاظ على عواطف إيجابية هو التحدي الأول للمعتني بالمريض».

اتصلت ابنة أحد مرضى هلكرست لتسأل لماذا كانت والدتها تعود إلى المنزل من مركز العناية اليومية كل يوم وقد امتلأ ظهر كنزتها بالبقع. فكرت جوي والعاملون وفكروا، إلى أن أدركوا فجأة: كانت البقع من الأيدي، أيدي جميع المرضى الآخرين وكذلك العاملين، الذي كانوا يلمسون ويعانقون ويواسون بعضهم البعض عبر مسيرة اليوم.

كانت الحرارة في شهر تموز/يوليو في لا جولا لهيباً بينما كان غلينر وونغ يحضّران خطة لحل النشواني الذي حصلا عليه. كم سيكون الأمر بارداً لو أنهما وصلا إلى هذا الحد ولم يستطيعا أن يقرأا مخطوطة الحموض الأمينية للبروتين. أدرك غلينر أن بنية الصفيحة المطوية بيتا للبروتينات النشوانية، والتي اكتشف أن جميعها تشترك بها، جعلتها شبه منيعة ضد الهجوم. يمكنك أن تضع النشواني في الماء وتخلطه مع أكثر المحلات والمنظفات فاعلية - حتى صوديوم دودسيل السلفات الرهيب - ولا يعدو النشواني على أن يبقى مكانه، معنداً على الانحلال. لكي يزيد من حلولية النشواني، كانت خطة غلينر هي تعديل بنية الماء إضافة إلى مظاهر كيميائية معينة للبروتين النشواني.

للقيام بهذا العمل الفذ، والذي كان يلجأ إليه عادة في الكيمياء الحيوية، كان العالم يغمس النشواني في ماء يحوي على شاوتروب، وهو ملح خصوصي.

بالتقدم الحثيث وصلا إلى محطة أعلى. ولكن وجدا هنالك شوكة مفاجئة في الطريق. عندما جريا بمحلول النشواني على عمود الفصل، اكتشفا أنه ليس لديهما بروتين واحد فقط عالق في المحلول، ولكن اثنان. كان كلاهما قصير التتالي. لا تصنع الجينات عادة مثل هذه البروتينات القصيرة، لذلك شكّا على الفور بأن كل من جزيئيهما كان ببتيداً ـ قطعة من بروتين. لم يكن واضحاً أي من الببتيدين كان يشكل قمامة النشواني التي تلتصق بجدران الأوعية الدماغية، لذلك قررا أن يمضيا قدماً بالببتيد الثاني الذي وجداه، ولذلك سمياه «بيتا» ـ الحرف الثاني من الأحرف اليونانية. اختاراه ببساطة لأنهما قد عزلا كمية أكبر منه، حسبما يقول ونغ، وفي غضون ذلك وضعا البروتين الذي سمياه «ألفا» بالانتظار.

لم يكونا واثقين أبداً مع ذلك بأن بروتينهما بيتا كان هو المكوّن الأساسي لبروتين ألزهايمر النشواني ـ المادة الأساسية لكل من التوضعات في الأوعية الدماغية والمادة الرمادية. إذا صمد البروتين أمام المزيد من التحاليل، فإن «بيتا» سيكون اسماً ملائماً له، خاصة إذا أخذت بعين الاعتبار تركيب النشواني في الأجزاء الأخرى من الجسم على شكل صفائح بيتا.

لم يجرؤ غلينر ولا ونغ في اليوم الذي انطلقا فيه لقراءة النتائج على أن يكونا متفائلين، حيث أنه يمكن أن يجدا بأن الوحدات التي تتشكل منها غير قابلة للقراءة بشكل لا يقهر. «إن سلسلة الحموض الأمينية التي كنا نتابعها كانت مثل سلسلة من الخرزات، وكأن لكل خرزة لون مختلف». فقط عندما تسحب أول خرزة ويعرف لونها، أي تركيبها الكيميائي، يمكن أن تحدد الخرزة التالية، وهكذا. تركت المهمة لجهاز بيكمان وهو محلل للحموض الأمينية. أدى التعرف على الحمض الأول ـ حمض الأسبارتيك ـ إلى تحديد الخرزة الثانية ـ الألانين، واستمرت العملية خرزة فخرزة، إلى أن استطاع جهاز بيكمان في نهاية اليوم، فيما بدا بأنه معجزة، من أن يكسر قوقعة تسلسل الببتيد! كان الامتداد الذي ظهر عبارة فقط عن أربعة وعشرين حمضاً أمينياً. تذكر جوي غلينر «أن جورج وصل إلى المنزل في وقت متأخر ذلك المساء، وكان أول شيء قام به صعوده إلى الغرفة في الطابق العلوي ومد رأسه إلى غرفة النوم. قائلاً، أحضري الشراب، لقد فعلناها، لقد فعلناها!».

لم ينشر تقرير غلينر وونغ عن فتحهما، والذي كان عنوانه «داء ألزهايمر، تقرير مبدئي عن تنقية وتحديد صفات بروتين نشواني غريب في الأوعية الدماغية»، حتى الربيع التالي، حيث ظهر، مع جعجعة قليلة، في عدد 16 أيار/مايو 1984 في مجلة، نتائج أبحاث كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية. لم يقدم غلينر،

حسب ونغ، المقالة للمجلة الشهيرة العلوم، لأنه قبل ذلك بسنين رفض محرروها نشر مقالة له كان يعتبرها قابلة بشكل خاص للنشر. ولقد وجد أيضاً أن المراجعين الأنداد في مجلة العلوم ـ يجب على المقالة أن تحصل أولاً على موافقة باحثين آخرين ـ كانوا جماعة مغلقة. لقد أحس بأنه يلقي بالطعام إلى منافسيه من أسماك القرش.

فشل الآخرون الذي حاولوا أن يعزلوا بروتين ألزهايمر النشواني من لويحات المادة الرمادية بشكل أساسي لأن لويحات النشواني أقل حلولية من النشواني الذي يقبع في الأوعية الدموية للدماغ. كان اختيار غلينر «هو الاتجاه حيث الضوء أسطع» كما يقول ونغ اختياراً أنجع.

بقي مجهول كبير. هل وصل العلماء إلى تسلسل البروتين الصحيح ـ المادة الأساسية في كل من توضعات الأوعية الدماغية والمادة الرمادية التي تحصل في داء ألزهايمر؟ لجأ غلينر إلى صديقه فيتو كوارانتا في سكربس، والذي، بالتعاون، أنتج أضداد مناعية للبروتين بيتا والتي، شكراً لله، تعرفت على الأنقاض المتراكمة في كل من المكانين، ولكن ليس في الكتل المتشابكة. أصبح من الممكن لغلينر وونغ أن يكونا واثقين من أن قطعتهما المعزولة بيتا تمثل مادة لب اللويحات. في حوالي نفس الوقت سنة 1985، كان فريق يرأسه كولن ماسترز في أستراليا وكونراد بيروثر في ألمانيا قد خطى خطوة أبعد. عندما

عزلوا النشواني مباشرة من لب اللويحات في الأدمغة المصابة بداء ألزهايمر وتناذر داون ـ اضطراب آخر يتراكم فيه النشواني في الدماغ ـ حصلوا على ببتيد مماثل لببتيد غلينر. قدم ذلك تأكيداً أكبر على أن غلينر قد استخلص الجزيء الذي كان يتعقبه.

لم تذكر مقالة غلين وونغ في مجلة نتائج أبحاث كيميائية حيوية وفيزيائية حيويةإلا بالندر اليسير في وسائل الإعلام. مع ذلك فإن تشعباتها الهائلة لم تغفل في المجتمع العلمي. بعد حوالي ثمانين سنة من المظهر الغريب الذي رآه ألواس ألزهايمر في القشر الدماغي لأوغست د.، أصبحت هويته الكيميائية في متناول يد العلماء.

ما انفكت جوليا أن تكون سيدة مليئة بالطاقة المستمرة والمرح، إلى أن أصبحت في التاسعة والثلاثين من العمر وحملت بطفلها العاشر. حيث أنها كانت منغمسة: الأعمال اليومية الروتينية وكانت تجول بأطفالها في أنحاء البلدة، فإنها لم تكن تتوقف أبداً. كانت تغني طوال النهار مثل القنبرة، إلى درجة أن أولادها تربوا وهم يظنون أن جميع الأمهات يغنين بشكل متواصل عندما يعلقن الغسيل على الحبل أن يكوين الثياب أو يخبزن. وحيث أن أباها كان خبازاً، فإن مهارته تجلت عندها، وكانت تنبعث دائماً من منزل عائلة النونان رائحة الأرغفة المخبوزة، أو البسكويت، أو البسكويت البني الغني جداً الذي يعرفه كل أطفال الجيران، ناهيك عن وجبة مساء الأحد الخاصة ـ الكعكة المقلية. كان هواها في الأطفال. كانت تحب أن يكونوا حولها، سواء كانوا أطفالها، أو أطفال أخوتها، أو أطفال أخواتها، أو أصدقاء أطفالها في المدرسة، أو أطفال الجيران، وفي كل يوم كان هنالك طفل أو طفلان زيادة على طاولة العشاء. لو أنها وضعت الكفوف أو مفاتيح السيارة في مكان خاطئ أو أنها نسيت موعدها مع طبيب الأسنان، فإن ذلك كان يعتبر أمراً طبيعياً جداً بالنسبة إلى امرأة مشغولة إلى ذلك الحد.

- 3 -

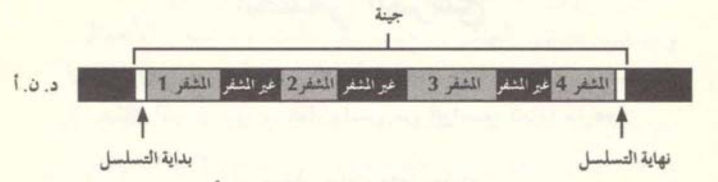
الصبغي المرشح

هناك أمر ما يجري هنا، وليس من الواضح تماماً ما هو

ـ ستيفن ستلز، «عما يعنيه»

في بداية الثمانينيات، كانت صبغيات البشر، والحمار الوحشي، والبطاطا، والنمل، وأشجار الصنوبر، وكل الأشياء الحية الأخرى تقبع غير مكتشفة وكأنها كواكب بعيدة. كان العلماء قد صوروا شرائط الـ د.ن.أ المحلزنة تلك، ولكن لم يبعث إلا القليل في مهمات لرسم أراضيها بعمق. أما فيما يتعلق بالمجين البشري، فقد كان ثلاثة وعشرون زوجاً من الصبغيات يقبعون مغلفين داخل نواة كل خلية تقريباً ـ وكل صبغي هو رواق طويل بشكل غير معقول من الجينات (والتي ترمز للبروتينات)' إضافة إلى امتدادات فاصلة من الـ د.ن.أ «القمامة» (التي لا ترمز للبروتينات). في الحقيقة، إن 95 في المئة من

الـ د. ن. أ في البشر، مكون من امتدادات غير مرمّزة توجد في كل من داخل وخارج الجينات. لم يحدد بعد ما هو الهدف من كل هذه الأراضي غير المستثمرة. قد تستخدم بعض المناطق كمنظمات للجينات، والبعض الآخر قد يشكل هيكلاً للصبغي.



الشكل 3.1: جينة والامتدادات الفاصلة من الـ د. ن. أ المشفر (إكسون) وغير المشفر (إنترون) على طول الصبغي. رسم: روبرت د. موار

من الطبيعي أن أكبر مشكلة في استكشاف الصبغيات وعزل جيناتها هو حجمها المتناهي في الصغر. إن شريط الـ د. ن. أ من أي نوع حي لا يتجاوز في سماكته أكثر من مجرد جزء من تريليون جزء من الإنش. لا يمكنك أن تجلس وتقرأ تسلسل الأسس الأربعة فيها ـ الأدنين A، والتيمين T، والغوانين G، والسيتوزين C، بنفس الطريقة التي تقرأ فيها محتوى الأحرف لرواية الحرب والسلام. (لو أنها كتبت، فإن حروف المجين البالغة 3 بليون أساس تحتاج إلى ما يقارب 1،000 مجلد، كل منها بحجم رواية كلاسيكية لتولستوي). لكن إذا أراد العلماء أن يطلعوا على أسرار التفسير الجيني للكيفية التي تنشأ فيها أجنحة عند النسور والخنفساء المرقطة، أو لماذا يستطيع بعض الناس

أن يلووا ألسنتهم ولا يستطيع الآخرون ذلك، أو لماذا يملك الشبوط اثنين وخمسين زوجاً من الصبغيات بالمقارنة بالثلاثة والعشرين زوجاً عند البشر أو الاثني عشر زوجاً في البندورة، أو ما الذي يفصل بين اليراعة والجزرة، أو لماذا يصاب بعض الأشخاص بداء ألزهايمر بعمر الأربعين بينما يستطيع آخرون أن يتقنوا الكومبيوتر بعمر الثمانين ـ لو أننا أردنا الإجابة عن أسئلة كثيرة حول الكيفية التي تعمل فيها، أو لا تعمل فيها، الحياة على المستوى الجزيئي ـ فإن كتاب الـ د.ن.أ وما يخص منه كل نوع حيواني يجب أن يقرأ من الغلاف إلى الغلاف.

إن الجزرة واليراعة، اللتان غزلتا من نفس نسيج الـ د.ن.أ، تشتركان أكثر على المستوى الجزيئي مما تراه العين. خذ مثلاً كيف استطاع العلماء أن يزرعوا جينة «إضاءة» ذبابة الفواكه في جزرة، منتجين جزرة مضيئة. إن المواد الكيميائية الأساسية في الحياة قابلة للمبادلة بشكل كبير، وهذا أمر بديع ـ ولكن إذا لعبنا بها كثيراً، فهنالك خطر كامن. لقد وازن الله في الطبيعة خصائص الـ د.ن.أ العضويات عبر الدهور، وليس من الواقعي أن ندرك أبداً الحكمة خلف هذا التصميم. إذا أدخلنا هنا وهناك، وهناك وهنا، أو حذفنا الكثير من الجينات، فإن المطاف قد ينتهي بنا لأن نصبح مثل البحار الذي عندما اطمأن إلى أنه يعرف البحر، وقع في المصائب. إن مجموع الأجزاء هائل بشكل مذهل ومجهول.

في غمار مشروع هنتنغتون، طرح جيم غوسيلا أمامي فكرة مثيرة. كنت وغوردون ستيوارت ـ وهو زميل بحث جديد في مختبر غوسيلا ـ وبول وتكنز، الذي كان يعمل في شركة الوراثيات المتحدة للتكنولوجيات الحيوية، مستمرين بالعمل على كشف الانحرافات على الصبغي 21 في غمار جهدنا لأن للعثور على واسم يرتبط بداء هنتنغتون. باستعمال هذه الواسمات، لماذا لا أبدأ أنا برسم خارطة الصبغي 21؟ حتى الآن لم يلتقط أي انحراف في الـ د.ن.أ جينة هنتنغتون. وكما سنكتشف، فإنها بالطبع لن تلتقطها، حيث أن علة هنتنغتون تقع على الصبغي 4. ولكننا كنا نجمع انحرافات كافية على الصبغي 21، واقترح غوسيلا بنظرته الثاقبة، أن رسم الخريطة يمكن أن يلقي الضوء على تناذر داون.

كان تناذر داون الذي يوجد فيه ثلاث نسخ من بعض أو كل الصبغي 21 بدلاً من النسختين في الحالة الطبيعية يعطي طيفاً واسعاً من الملامح المميزة ـ من التغيرات في الوجه، إلى مشاكل الرئة والقلب، إلى التخلف العقلي. إذا اكتشفنا أين يقع كل من الانحرافات في الـ د.ن.أ التي وجدناها نسبة إلى أحدها الأخرى على طول الصبغي 21 فقد يساعد ذلك على تحديد أي من الأجزاء ذات النسخ الثلاث يتوافق مع أي مظهر من مظاهر داون. قد نجد على سبيل المثال أن أحد الأقسام الثلاثية من الصبغي ـ وبالتالي الجينة الثلاثية فيه ـ تؤدي إلى آفة في القلب، أو إلى تشوهات هيكلية أخرى.

دون أي علم منا، بينما كان جورج غلينر في كاليفورنيا يستعد لعزل النشواني من الأدمغة التي خربها داء ألزهايمر، وقع أيضاً على تناذر داون وعلاقته بالصبغي 21، ولكن لسبب آخر تماماً. عدا عن داء ألزهايمر، فإن تناذر داون كان هو الحالة الوحيدة الأخرى المعروف أنها تنتج كمية زائدة واضحة من النشواني في كل من المادة الرمادية والأوعية في الدماغ. كان يجب على غلينر أن يتساءل، كما تساءل الكثيرون: بما أنه قد نتج عن هذين المرضين كل هذه الكمية من النشواني، هل يمكن أن يعني ذلك، بأن داء ألزهايمر، مثل تناذر داون، قد نشأ من شذوذ في الصبغي 21؟ كان هو وزوجته الأولى قد رزقا بثلاثة أطفال، واحدة منهم كانت قد ولدت بتناذر داون. لم يكن يتحدث عنها كثيراً في المختبر إلا نادراً، ولكنها كانت دائماً في مخيلته. ماذا لو كان البروتين النشواني في تناذر داون وألزهايمر متماثلان كيميائياً؟ هل يعني ذلك أنها إضافة إلى عاهتها الحالية، ستقع في المستقبل ضحية لداء ألزهايمر؟

في مشفى ماساتشوستس العام كنت سعيداً بفكرة تعقب صبغي بشري. أبحر جون ويسلي باول وهنري هدسون وعبرا في المياه الواسعة، لكن أحداً لم يبحر في بحار النوع البشري. كانت توجد خرائط علاقات جزئية لصبغيات جراثيم مختلفة، ولكن لم يكن يوجد بالكاد أي خرائط مفصلة للصبغي البشري. بدأ عدد لا حصر له من المجموعات الأخرى، وقد نظروا إلى

بحثنا في جينة هنتنغتون، بالبحث عن انحرافات في الـ د.ن.أ قد ترتبط بجينات مرض ما، وأصبحت تشعر أن قارة المجين البشري الضخمة المظلمة قد بدأت تنكشف تدريجياً لضوء النهار. سرعان ما ازداد الطلب على خرائط الواسمات على طول الصبغي.

إن الصبغي 21 هو أقصر الصبغيات البشرية، لذلك كانت فكرة وضع خريطة له أكثر سهولة في التطبيق. كانت الأزواج الثلاثة والعشرون من الصبغيات قد رقمت في الأصل حسب حجمها ـ حيث أطولها الصبغي 1. ولكن أحداً ما أخطأ القياس حيث أن الصبغي 21 أقصر في الحقيقة من الصبغي 22، ومع ذلك فإن الترقيم الأصلي أبقي كما هو. (إن حجمي عنصري الزوج الثالث والعشرين ـ الصبغي الجنسي، والذي يعطي فيه التزاوج XX، كما يرمز له، أنثى، بينما يعطي التزاوج XY ذكراً ـ استثناء للقاعدة. إن الصبغي X كبير إلى حد أنه يماثل في حجمه الصبغي 6، بينما Y في صغر الصبغي 21). إن السبب في نجاة الأطفال المصابين بتناذر داون عند الولادة هو صغر حجم الصبغي 21. إن الصبغيات الأكبر، إذا تضاعفت بشكل خاطئ، فإنها كثيراً ما تسبب إجهاضاً لأن الجنين غير قادر على تحمل الفعالية الزائدة لعدد كبير من الجينات الزائدة والبروتينات المشفرة.

كان مشروع هنتنغتون يستنفذ كامل الوقت في المختبر،

لذلك بدأت ببناء خارطة الصبغي 21 في رحلة الباص ذهاباً وإياباً بين بروفيدنس وبوسطن. كنت أستخدم انحرافات الصبغي 21 التي وجدت بشكل أساسي عند الفنزويليين. كان الأمر بشكل أساسي وكأنه حل أحجية كلمات متقاطعة لا نهاية لها. من خلال الحسابات الرياضية والتقييم البصري لشجرة العائلة الفنزويلية، كنت أتابع وراثة انحرافات الواسمات وأملأ الأماكن الفارغة. كنت أجلس في آخر الباص وقد تكومت على حضني أشجار العائلات وصور الومضان الذاتي، وكنت أكبس الأرقام بجنون في الحاسبة الآلية التي أضعها في جيبي، ثم كنت أكتب الأرقام مثيراً فضول المتنقلين معي في الباص. كانوا حتى أكثر فضولاً عندما أخبرهم بأنني أضع خريطة للصبغي البشري. «تفعل ماذا؟» كنت أحاول أن أريهم. «تراقب لترى ما إذا كانت الانحرافات الدقيقة قي الد.ن.أ التي توجد في زوج شخص ما من الصبغيات تبقى مع بعضها أم تتفرق في الأجيال المتعاقبة من العائلة الواحدة. إن تعداد تكرر توارثها المشترك يترجم إلى مسافة جينية تقاس بالسنتيمورغانات. إن السينتيمورغان يعادل تقريباً حوالي 1 مليون أساس من الد.ن.أ، لذلك يمكنني ببطء أن أحدد مدى تقارب أو تباعد المناطق المختلفة على الصبغي».

إذا لم تلمع عينا المسافر، ألقي المزيد من التفاصيل. «افترض أنه يوجد أبوان عندهما اثنا عشر طفلاً»، كما يمكن أن يكون الحال في العائلة الفنزويلية. «حيث أن عند كل من

الأبوين صبغيين، فلكل طفل هناك أربع قطع منفصلة من الـ د.ن.أ التي يمكن أن تنتقل من الأبوين إلى الطفل؛ لذلك لاثني عشر طفلاً، لديك ثمانية وأربعين قطعة من الـ د.ن.أ الأبوي. افترض أنك تابعت صبغيي أحد الوالدين، ووجدت أنه من بين حوادث الانفصال الأربع والعشرين، انفصل اثنان من واسمات الانحراف بحوادث التأشيب ثلاث مرات خلال مبادلات الانقسام الخلوي، فإن ذلك يعني أنك لاحظت ثلاث حوادث من بين أربع وعشرين ـ حوالي 12 في المئة حادثة تأشيب بين هذين الواسمين، ويترجم إلى اثني عشر سنتيمورغان من المسافة الجينية بين هذين الواسمين، أو حوالي 12 مليون أساس من الـ د.ن.أ».

بعد السماع لهذا التفسير، فإن معظم الناس يختفون بأدب عائدين إلى جرائدهم. ولكن عدداً قليلاً من المتنقلين بالباص الذين كان لديهم نفس المواعيد اهتموا فعلاً بتطور عملية التخطيط. «أهلاً رودي، كيف تجري عملية التخطيط؟» وكنت أعطيهم تقريراً عن آخر التطورات. «النهاية الجنوبية أصبحت على وشك التمام». أعترف بأنه كان يسرع من عملي، علمي بأن فريقاً في جونز هوبكنز كان يعمل على خريطة مشابهة. في النهاية لم يصلوا أبعد من وضع جينة على الصبغي 21 مع عدد قليل من الواسمات التي سحبناها أنا وبول وتكنز من أجل أبحاث هنتنغتون.

بسبب التقاطنا لموقع جينة هنتنغتون التقريبي على الصبغي 4 في صيف سنة 1983، تباطأ عملنا على الصبغي 21 إلى حد الزحف. كان هناك إغراء بأن نصرخ إعلاناً عن ثورة هنتنغتون من على أعلى قمم الجبال، ولكن كان على المختبر أن يلتزم الصمت إلى أن يوجد دليل أقوى على موقع الجينة. عندها فقط كان يمكن نشر هذا الفتح. لم يكن إبقاء شفتاي مطبقتين واحداً من صفاتي القوية عندئذ، خاصة أنني قد ولدت في عائلة إيطالية ثرثارة، كثيرة العلاقات. لكن حقل عالم العلوم الجزيئية علمني أكثر فأكثر حداً لا بأس به من السرية، لأنك لو أخبرت الأوز، فإن الأوز قد يخبر الحصان، الذي بدوره قد يخبر الماعز الذي قد يخبر الخروف الذي قد يخبر الجرذ، وإذا حصل ذلك فستقع فعلاً في ورطة، لأن كامل المعلومات الجديدة التي عملت عليها بجد واجتهاد لن تعود ملكاً لك. يريد المختبر أن ينشر المعلومات بأسرع ما يمكن لكي يتقدم بالعلم، ولكن يجب عليه أولاً أن يتأكد من أن المعلومات دقيقة وأنها سوف تجمع مقداراً كافياً من التقدير من أجل الحصول على المنحة القادمة، أو أن المختبر قد يجد نفسه عاطلاً عن العمل.

بعد أن أذيع خبر النصر الهنتنغتوني في ذلك الخريف، استمر تقدمنا المتواضع في متاهة الصبغي 21 الخطية. كان هناك سبب يجعلنا، نحن، المجموعة التي تتضمن عدداً من فنيي

غوسيلا الذين نخيط قطع الخارطة إلى بعضها، فخورين بأنفسنا. كانت جهودنا من بين الجهود الأولى التي تنتشر بالواسمات على كامل طول الصبغي البشري ـ ثلاثة عشر واسماً في حصيلة الأمر. نشرت الخارطة في المؤتمرات، وإلى أن جاءت أضابير أغنى بالمعلومات، كانت خارطتي كدليل سياحي لعلماء الجينات الذين أرادوا أن يسافروا على طول الصبغي 21، وذلك في معظم الأحيان لكي يؤكدوا أو ينفوا رابطة جينية لمرض محدد بالصبغي 21. عندالطلب، يتلقى المتعاونون الخارطة وكامل البطاقات المهمة ـ مسابر الـ د.ن.أ التي ترتبط بامتدادات معينة على الصبغي والتي تحتوي على انحرافات معينة. عندها يمكن لاختباراتهم أن تأخذهم «مشياً» سابرين الجينات أعلى وأسفل الصبغي ـ «المشي» هو الاسم الدارج للاستخلاص المنظم للمقاطع المتراكبة من الـ د.ن.أ والتقدم شيئاً فشيئاً على طول الصبغي في اتجاه شمالي أو جنوبي، عادة لتعيين جينة معينة. («المشي أثناء النوم»، كما يقول زميلي جون هاردي في عيادة مايو في جاكسونفيل، يكون عندما تكون ماشياً وتتعثر بجينة غير الجينة التي كنت تبحث عنها).

استخدم الباحثون في مشفى ماساتشوستس العام مسابر الخارطة للبحث عن طفرات على الصبغي 21 تترافق مع اضطراب الحركة المسمى خلل التوتر الملوي، داء لو غيهرغ، والأمراض الأخرى. وفي النهاية استطاع مخططنا حتى أن يحقق

الهدف الأصلي وهو تعيين توافق مناطق معينة من الصبغي 21 مع أعراض معينة من تناذر داون.

لم نتمكن من الوصول إلى طبع خارطة الصبغي 21 في الأدب الطبي حتى سنة 1985 ـ وآنذاك حتى فقط في كتاب مغمور عن بينة الصبغي 21 الجزيئية. لم يحصل نشر المقالة الرسمي في مجلة حتى سنة 1988. كان سبب التأخير أساساً هو أنني ووتكنز وستيوارت قد انحرفنا في مسارنا بسبب مشاهدة غريبة على الصبغي 21. كما كان قد ثبت من قبل، فإن الصبغي 21 لم يكن صبغياً نموذجياً تتوضع فيه ذراع قصيرة فوق الذراع الطويلة. كان للصبغي ذراع طويلة، ولكن ذراعه القصيرة كانت تشبه القبعة المهروسة. هناك عدد قليل من الصبغيات الأخرى له ذراع مقزمة. يسمى ذلك النوع «بعالي المركز»، لأن مركزه ـ مكان اجتماع الذراع الطويل بالقصير ـ يتوضع عالياً على الصبغي. أصبحنا ندرك أكثر فأكثر أن قبعة الصبغي 21 المهروسة تحتوي على أشكال كثيرة من غرائب الـ د.ن.أ ـ قطع متكررة متعددة وانعكاس في الأسس أحياناً. مهما كانت الجينات التي تتوضع في هذه المنطقة العلوية، فإننا لم نستطع إلا أن نفترض، بأنها كانت مليئة بأشكال كثيرة من الطفرات المتعلقة بالمرض والتي تستحق البحث. بالنظرة الراجعة، ثبت أن ذلك لم يكن صحيحاً. لكن الطفرات على الذراع الطويل، من ناحية أخرى، ترتبط في نهاية المطاف مع عدد لا بأس به من الأمراض، بما

فيها أشكال من لو غيهرغ، وابيضاض الدم، والصرع ـ وأمراض أخرى.

بينما كنا نمشي أعلى وأسفل الذراع الصغير قرأت مقالة في مجلة أعطت سبباً وجيهاً جداً للاهتمام بالصبغي 21. راجعت المقالة الأدلة على أنه في الوقت الذي يبلغ فيه معظم المرضى المصابين بتناذر داون الأربعين من العمر، فإن أدمغتهم تكون عادة محشوة بنفس المنظر المزعج للويحات النشواني والكتل المتشابكة الليبيفية العصبية التي ينتجها داء ألزهايمر. طرح ذلك سؤالاً مثيراً. هل يمكن أن يكون داء ألزهايمر، شأنه شأن تناذر داون، قد جاء من عيب في الـ د.ن.أ على الصبغي 21؟ كان مختبر غوسيلا يملك الموارد الكافية للجواب على هذا السؤال. كانت لدينا خارطة للصبغي 21 ومسابره، بل حتى كان لدينا مدخلاً إلى خطوط خلوية لعائلة مصابة بداء ألزهايمر باكر البدء من كندا جمعها رونالد بولنسكي ولندا لي في المؤسسة القومية للصحة. كانت لي قد أرسلت العائلة إلى غوسيلا من أجل التحليل الصبغي بعد أن كان صبغي هنتنغتون قد حدد بفترة وجيزة. كانت العائلة، التي يعود أسلافها إلى مقاطعة كامبرلاند الشمالية في بريطانيا، تمثل واحداً من أكبر نفائس الـ د.ن.أ لقرابة متعددة الأجيال من داء ألزهايمر جمعها الباحثون حتى يومنا هذا. حتى ذلك الوقت، كان قد جمع عدد قليل فقط من د.ن.أ عائلي مترافق مع أي مرض ما. إلى أن حصل فتح

هنتنغتون، لم يكن هناك أي سبب لجمع د.ن.أ العائلات، ولم يكن هناك مدخل مهيأ لد د.ن.أ المعيب.

لو لم يحصل الدليل من مغامرة هنتنغتون على فكرة أنه يمكن أن نجد الجينات الطفرة بشكل مباشر، فإنني أشكك في أنني كنت سأركض بشغف وراء أي مرض مهم مثل ألزهايمر. لم يكن يعلم إلا القليل عن آلية العمل الجينية في النمط الباكر البدء، ولكن وبالنظر إلى نمطه الوراثي، فإن العيب يقع في طفرة جسدية سائدة، تماماً مثل هنتنغتون. لم يكن هناك ميل عام للعمل على داء ألزهايمر، ولكن غموضه بحد ذاته إضافة إلى تعذيبه الشديد للمجتمع جعله أكثر إثارة بكثير بالنسبة لي. لقد صدمني القبض على صبغي هنتنغتون بحيث جعلني أؤمن، خطأ أو صواباً، بأن كل شيء ممكن في العلم، وأن المغامرات ذات الخطورة العالية يمكن أن تكون منعشة للروح أكثر بكثير من المغامرات الأكثر أماناً.

لقد رأيت غوسيلا يجري وراء جينة المرض الذي يخصه ويحقق أكثر من مجرد النجاة بالنفس. ها هنا جينة مهمة يمكن أن أغزوها. بتعرضه لجينة هنتنغتون، لم يقف غوسيلا فقط على رجليه، بل أنه فتح لنفسه آفاقاً أوسع بكثير. لقد أمّن مكاناً جاهزاً ومؤمّناً بوظيفة ما بعد الدكتوراه في مختبرات ليروي هوود في كالتيتش في بنسلفانيا، وهي فرصة يتقاتل الناس من أجلها. كان هوود عالم أحياء جزيئية نشيطاً ذا مكانة مرموقة، و كان

بصدد اختراع آلة يمكنها آلياً أن تحدد تسلسل الـ د.ن.أ، وبعد أن يعمل غوسيلا لديه كانت ستنفتح أمامه فرص الحصول على وظائف ممتازة.

هناك مجازف آخر احترمه جداً هو ستانلي بروسينير، وهو طبيب أمراض عصبية في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو. كان بروسينير، الذي كنت على وشك أن أصبح صديقاً له، يتحمل الكثير من الضغط من أجل أنه افترض سنة 1982 أن بروتيناً ماكراً معيناً يمكنه أن يقوم بما لا يفترض أن تقوم البروتينات به ـ التحول إلى عامل معد يمكنه أن ينتقل بين الحيوانات والبشر وأن يضاعف نفسه. سمى هذه البروتينات «البريونات»، أي جزيئات بروتينية معدية. من العجيب أن المرء يمكن أن يولد بجينة ذات طفرة تصنع على ما يبدو هذه البريونات المعدية. (كانت قفزة بروسينير الشجاعة وراء ما هو معتاد سبباً في منحه جائزة نوبل سنة 1997). أدعى بروسينير أن هناك عدة أشكال مسؤولة من البريونات عن مجموعة من أمراض الدماغ فظيعة المنظر تحت المجهر حيث أنها تترك فراغات في النسيج الدماغي. تشتمل هذه الأمراض «الإسفنجية» على السكرابي في الخرفان، و«داء جنون البقر» (اعتلال الدماغ البقري الإسفنجي الشكل) في البقر؛ وأدواء كورو، وكروتسفيلد ـ جاكوب، وغيرتسمان ـ شتراوسلر ـ شاينكر في البشر ـ الثلاثة الأخيرة تشبه داء جنون البقر.

افترض بروسينير أن البريون يشابه كثيراً النشواني في داء ألزهايمر بحيث أن آلية عملهما قد تكون نفسها بذاتها: وبالتالي أن داء ألزهايمر قد يكون مرضاً معدياً. بقيت تحوم بعد ذلك لعدة سنوات فكرة أن البريونات قد توجد في لويحات ألزهايمر ـ حتى بعد أن تحدد الفارق الكيميائي بين بروتين ألزهايمر النشواني والبريون ـ.

أعطى غوسيلا إشارة البدء، وانطلقت، ربما بشيء من البراءة، ألاحق العفريت: جينة طافرة محتملة على الصبغي 21 مسؤولة عن داء ألزهايمر. بدأت بتطبيق لطاخات سثيرن، مرة بعد مرة، على واحد فواحد من مسابر الصبغي 21 على د.ن.أ عائلة ألزهايمر الكندية لمعرفة ما إذا كان أي واسم انحراف ينفصل دائماً متلازماً مع الأشخاص الذي يحملون المرض. كان نموذج أبحاث هنتنغتون يهيمن علي؛ توقعت أنه مثلما كان شأن العائلة من أياوا مع هنتنغتون، فكذلك فإن الـ د.ن.أ الكندي سوف يبدأ بإعطائنا علامات على وجود عيب ألزهايمر على الصبغي 21. قد يتطلب الأمر بعض الوقت، ولكننا في النهاية سنتمكن من سحب دليل الإدانة. حالما يقبض على الجينة، ستلمع الفكرة الرائعة بوضع العلاج على الطفرة أو البروتين المعيب. كانت تصنع أدوية مازالت تحتاج سنين كثيرة لإتمامها تعمل على «النظرية الكولينيرجية» ـ وهو ملاحظة أن العوز في المادة الكيميائية الدماغية أستيل كولين قد يبرز بوضوح في هذا

المرض. لكنها تذوي في فكرتها أمام المعالجات التي تعتمد على الأصل الجيني للمرض.

كان هاوسمان وغوسيلا ووكسلر في نفس الوقت قد جندوا فريقاً دولياً من الباحثين للمساعدة في إيجاد أي جين محدد على الصبغي 4 يحتوي على علة هنتنغتون. لقد كان حظ غوسيلا على حمى المنطقة سريعاً جداً بحيث أن الكثير من الناس كانوا متفائلين بأن الطفرة يمكن أن تحدد في غضون سنة أو سنتين. بسبب النصر الباهر في المرحلة الأولى، فإن صخب الإعلام لم يكن قد هدأ. في فترة لاحقة قريبة ـ بسبب إنجاز هنتنغتون بشكل أساسي ـ التقطت جينة مرض وراء آخر أسرع من التقاط طائر الروبين للديدان. ولكن في ذلك الوقت، كان ربط مرض ما ولو بقسم من الصبغي أمراً غريباً إلى حد أنه يذكر كنصب تذكاري.

بسبب إذكاء الإعلام للنار، لاقى موضوع جانبي حساس نفس الاهتمام تقريباً مثل اكتشاف هنتنغتون نفسه. بتحليل دم عائلة هنتنغتون للواسم جي 8، كان الطبيب يملك الإمكانية الكامنة بتحديد أي من الأطفال قد ورث عيب الصبغي 4 عندما طلب طبيب بريطاني مرتبط بجامعة أكسفورد مسبر جي 8 من غوسيلا لأجل الفحص السريري، رد غوسيلا «بلا» ودية ولكنها صارمة. كان المسبر يقدم لمراكز الأبحاث، ولكنه «ليس مناسباً لأن يرسل من أجل التشخيص قبل ظهور الأعراض لأننا لسنا

متأكدين بعد من أنه يمكن أن يشخص داء هنتنغتون في جميع العائلات المعرضة للخطر»، كما قال غوسيلا.

بعد فترة وجيزة، ظهرت رسالة من مجموعة علماء جينات في أكسفورد في مجلة الطبيعة وكانت تتذمر بأسى على امتناع غوسيلا عن إعطاء المسبر. يقول غوسيلا أنه «انزعج جداً ـ خاصة من اقتراحهم بأنه في كل تكنولوجيا جديدة يجب من المرء أن يتوقع بعض الضحايا». كانت كلمات مجموعة أكسفورد في مجلة الطبيعية بالحرف هي: «لا يوجد حقل من الطب الفعال يمكن أن تطبق فيه التكنولوجيات بدون ضحايا». في نفس العدد كتب غوسيلا برده، «نحن نحس بمسؤولية أخلاقية بمنع الاستعمال السريري السابق لأوانه للمسبر جي 8 إلى أن نتمكن من الحكم على المعلومات المستقاة منه بشكل دقيق. لا يمكن للعالِم أن يتجاهل العواقب الاجتماعية لعمله، خاصة في الطب». وللتحكم في انتشار المسبر جي 8 الواسع، احتفظت مشفى ماساتشوستس ببراءة الاختراع وأسست لجنة لوضع توجيهات للاختبار والاستشارات الجينية. في نهاية المطاف صار جي 8 متوفراً للعيادات التي كان يجري فيها برنامج اختبار ملتزم بالمسؤولية.

يعتبر غوسيلا حتى هذا اليوم بطلاً لأنه لم يرضخ للضغوط، وبوضعه سابقة لا تقدر بثمن في أخذ الاحتياطات الأخلاقية والقانونية بعين الاعتبار والتي تسير بالضرورة يداً بيد مع الاختبار الجيني. يحمل المسح الجيني مجموعة من الردود

السلبية بالنسبة لمن يفحص، أقلها تأثيرها في مجالات العمل، والتأمين، والتمييز ضده من قبل المجتمع. ولكن في الحقبة التي يلام فيها العلماء لكونهم غير ملتزمين أخلاقياً وسلوكياً بسبب اكتشافاتهم، أرسل صنيع غوسيلا رسالة بأن ما يجب أن يقوم به العلماء ليس مجرد العلم فقط، ولكن العلم المفصل حسب حاجات المجتمع.

بحلول صيف سنة 1984، ملتزماً بالبحث عن جينة ألزهايمر المصابة بالطفرة، أتممت تطبيق واسمات الخارطة للصبغي 21 على الأقرباء الكنديين، وبدأت بيغي والاس، التي كانت قد حسبت من قبل إحصائية الارتباط لهنتنغتون، بتحليل علامات لود. مثل الأب الذي ينتظر المولود الجديد، ذهبت إليها في مختبر مايك كونيالي في جامعة إنديانا أنتظر النتائج. كانت الكومبيوترات في تلك الحقبة من العصور المظلمة بطيئة، ولعدة أيام في وسط سكون صيف إنديانا بوليس الحار، كنت وإياها نلعب لعبة أحاجي الكلمات لنمرر الوقت. في سنة 1990، نالت والاس التقدير على مساعدة فرانسيس كولنز في جامعة ميشيغان على تحديد العيب الجيني المرتبط بالداء الليفي العصبي، وهو مرض يسبب بشكل أساسي أوراماً سليمة داخلية وخارجية. كانت براعتها الفائقة كعالمة من الدرجة الأولى تمتد على رقعة لعبة أحاجي الكلمات. لم يفلت منها ولا مرة تسجيل ثلاثي للعلامات في افتتاحية اللعبة.

وأخيراً تم جمع جميع الأرقام. كان الجواب خيبة أمل واضحة: لا، لم يظهر الصبغي 21 أي مظهر على عيب مرتبط بألزهايمر، على الأقل ليس عند هؤلاء الكنديين. على الرغم من أنني أصبت بالإحباط، فلم أكن مندهشاً جداً. لم يبرز أي شيء يدين الصبغي بوضوح من النظرة الأولى للمعطيات الفجة.

على الرغم من النهاية المسدودة، كان من الصعب طرد فكرة أن عيب ألزهايمر يجلس على الصبغي 21. كان تراكم النشواني في أدمغة الأشخاص المصابين بتناذر داون دليلاً صارخاً لا يمكن أن يهجر بسهولة. بدا من الحتمي أن تفحص عائلة ألزهايمر أخرى. ولذلك في صيف سنة 1984، وبمساعدة الكثير من الآخرين في مختبر غوسيلا، بدأت بتحليل الصبغي 21 في مجموعة ثانية من الأقارب الذين يظهر فيهم داء ألزهايمر باكراً أرسلت عيناتها حديثاً إلى غوسيلا ـ عائلة إيطالية أصلها من مقاطعة كالابريا. تم الجمع بشكل أساسي من قبل روبرت فيلدمان، رئيس قسم الأمراض العصبية في كلية الطب في جامعة بوسطن، وجين ـ فرانسوا فونسين، رئيس قسم التشريح المرضي العصبي في مشفى لا سالبيتربيه في باريس.

منذ أن بدأ نشر التقارير عن العائلة في سنة 1963، أصبح فيلدمان على صلة وثيقة بالكثير من أعضاء العائلة. وقف عاجزاً ببنما تساقط الواحد منهم تلو الآخر بأعراض منذ عمر الخامسة والثلاثين، وهو عمر مبكر حتى بالنسبة لداء ألزهايمر الباكر

البدء، ووفاة بالخامسة والأربعين ـ ذاك ما كان يحصل في تلك العائلة. كان سعيداً جداً بإرسال خطوط الخلايا إلى غوسيلا. كان فيلدمان يقول «بأن غوسيلا كان اللاعب الوحيد في البلدة من حيث قدرته على الدراسة الوراثية الجزيئية لمعرفة جينة المرض» ويلاحظ أيضاً بأن «التناقض المر» المدهش الملاحظ في المصابين في هذه العائلة هو «أنهم كانوا فعلاً أشخاصاً لامعين جداً بذكائهم، وقد حققوا إنجازات كبيرة». أثار ذلك الشكوك بأن جينتهم المعيبة ربما كانت تقبع قريبة من جينة تؤثر في الذكاء، وبالتالي كانت تتوارث بالاشتراك معها. يعرف اليوم بأن ماضي العائلة المضطرب يعود إلى ما يقارب العشرة أجيال، تعيش أنسالها اليوم بشكل أساسي في إيطاليا، وفرنسا، والولايات المتحدة.

في يوم من الأيام، بينما كنت ابدأ بتحليل هذه العائلة، جاءت على حين غرة أخبار مثيرة جداً. نجح فريق على الساحل الغربي في تحديد تكوين بروتين ألزهايمر النشواني المعقد جداً على الانحلال. استطاع الفريق من جامعة كاليفورنيا، يرأسه جورج غلينر من نزع النشواني من أوعية الدماغ الدموية. حصلت مباشرة على تقرير غلينر وأعجبت جداً بالطريقة التي طبقها غلينر وونغ. ومما أثار اهتماماً أشد، هو أن غلينر وونغ أكدا في تقرير ثان بأن بروتينهم المستخلص البروتين بيتا كان مطابقاً تماماً للبروتين النشواني الذي انتشر في نصفي الكرة

المخية في الأشخاص المصابين بتناذر داون. الأكثر من هذا أن غلينر وضع تنبؤاً كان صداه كالموسيقى في أذني: «إن هذا يدل على العيب الجيني في داء ألزهايمر متوضع على الصبغي 21».

أطلعت جيم غوسيلا على تقرير غلينر، واتفقنا بأن ببتيد بيتا الذي استخلصه غلينر وونغ طبق شهي لا يمكن مقاومة إغرائه. هنا عبر تحليل الارتباط الجيني، كنا نمسح الصبغي 21 بكامله لطفرة ألزهايمر، ولكن الآن، باستعمال تعاقب قطعتهم القصيرة، أصبح بإمكاننا أن نعمل بالطريق الراجع وننطلق مباشرة إلى جينتها الموافقة. عادت الثقة إلي بزخم من جديد. من المحتمل جداً أننا قد أغفلنا جينة معيبة على الصبغي 21 في الكنديين؛ بقي الاحتمال وارداً جداً بأن جينة مدنسة ما قد أنتجت بروتيناً لم يسطم الدماغ بالنشواني فحسب بل أنه قد أثار أيضاً كل ما هو مشكل في مرض لا أتمناه حتى لألد أعدائي.

بعد أن رزقت جوليا بطفلها العاشر، حصل تغير ما. أصبحت أكثر هدوءاً وأقل ابتهاجاً، وأحياناً حتى قانطة. هل مجرد أن ولادة الطفل قد أرهقتها؟ أو هل ربما كانت تعاني من اكتئاب ما بعد الولادة؟ كان أخواتها وزوجها وأولادها الكبار ينتظرون أن «تخرج فجأة من ذلك الاكتئاب»، وفعلاً في بعض من الأيام كانت تبدو بشكلها المألوف الذي لا يتعب، مسرعة من مهمة إلى أخرى أو تخبز على عجالة. ولكن حتى في أيامها الجيدة كانت تنسى الأشياء الصغيرة باستمرار. مرات كثيرة كانت تترك الفرن مشتعلاً، أو تفقد مفاتيح سيارتها، أو تخلط بين أيام الأسبوع. كانت الثياب تبقى على منشر الغسيل لفترة طويلة بعد أن تنشف. وفي يوم من الأيام نسيت أن تأخذ الصغار بعد الظهر إلى حفلة ميلاد صديق لهم. ونسيت لمرات كثيرة أن زوجها قال أنه سيأتي إلى المنزل في فترة الغداء. كانت عائلتها تمازحها في ذلك. «أماه، لا بد أن سن اليأس قد جاء مبكراً!» «أماه من الأفضل أن تربطي خيطاً حول أصبعك ليذكرك!» كانت جوليا تضحك بصوت عال. في الواقع، لم تكن تدري ما الذي حصل معها.

- 4 -

الذهاب إلى الصيد

يمكن أن تجد كل شيء في البحر
لا تحدك إلا روح مغامرتك

ـ جوزيف كونراد

سرعان ما انتشر خبر أن جورج غلينر قد وضع قدماً كيميائية في حمى التوضعات الفيبريلية في أدمغة المصابين بداء ألزهايمر في الكثير من المخابر الأخرى المنتشرة في أقاصي العالم. لم نكن أنا وجيم غوسيلا على علم بالخبر في ذلك الوقت، ولكن بسرعة وبهدوء بدأت القوى تحشد لاستعمال ببتيد بيتا الذي اكتشفه غلينر لتتبع الجينة الموافقة بالطريق الراجع. وربما، إذا كانت مصابة بطفرة، معرفة الجواب الجزيئي لوراثة داء ألزهايمر باكر البدء. كان التطلع البعيد هو أنه إذا كانت جينة معيبة هي التي تسبب حصول داء ألزهايمر، فإن الأدوية التي تستهدف البروتين الذي تصنعه تلك الجينة قد تخفف من الداء.

أخذت أكثر من دزينة من مجموعات البحث التحدي على عاتقها. وباتباع مثال غلينر، كان الرهان موضوع على أن داء ألزهايمر هو داء نشواني يصيب الدماغ. مع أنه لم يكن يوجد أي دليل علمي قاطع يدل على تورط النشواني في داء ألزهايمر، فإن حقيقة أن البروتينات المعيبة المرتبطة باضطرابات جينية أخرى كانت تقود الباحثين إلى الجينات المصابة بطفرة، كانت تعني أن القطعة البروتينية التي تبدو غير طبيعية والتي اكتشفها غلينر وونغ كانت تستحق الرهان. كان غلينر أيضاً قد وضع نصب عينيه أن يستعمل ببتيده لاكتشاف الجينة المسببة. وحيث أنه لم يكن يملك الموارد اللازمة فقد أحال الأمر إلى صديق له في اليابان،والذي بدأ، كما كان الكثير منا سيبدأ، بالتحضير للموضوع عبر صيد الجينة في مجمع الجينات البشرية. في غضون ذلك، كان غلينر يستثمر في بحث ما إذا كان الببتيد الصغير الدماغي المستخلص يفيد في تشخيص ألزهايمر.

أما عن رغبتي الشخصية في تتبع جينة النشواني، فقد تأتت عن فترة من التحولات الشخصية المتداخلة. خلال صيف سنة 1984 كنت قد خطوت خطوتين كبيرتين ـ فقد تزوجت من جانيت وتركت فرقتي الموسيقية. كان عزف وتأليف الموسيقى يحضرانني في لحظات الفراغ، ولكنني سئمت من المنازعات التافهة التي استمرت في الحصول بين فرقتنا والعملاء المختلفين وملاّك النوادي الذين كنا نعتمد عليهم. كما أن العمل بدون

كمية كافية من النوم كان يؤثر علي. كما أن الدراسة الجامعية لم تكن تستطيع الانتظار أكثر من ذلك. كنت قد قبلت في البرنامج الوراثي في جامعة ييل، ولكن جيم غوسيلا أقنعني أنه بدلاً من مزيد من العمل في الجينات، فإن ما أحتاجه فعلاً هو قاعدة أساسية متينة في العلوم العصبية ـ طيف متكامل من كل شيء له علاقة بالجهاز العصبي. لذلك انسحبت من ييل، وتقدمت بطلب إلى برنامج الدكتوراه في العلوم الحيوية العصبية في جامعة هارفارد، وقبلت فيه في ربيع سنة 1985، وحضرت لأن أنضح مرة أخرى في حياة الطلاب في ذلك الخريف.

كانت تحصل تغيرات كبيرة في مختبر غوسيلا أيضاً، المرحة التالية من أبحاث هنتنغتون ـ التحديد الفعلي للجينة على الصبغي 4 ـ مما كان يستدعي جمع عدد أكبر من الأقرباء المصابين بهنتنغتون من جميع أنحاء العالم وتجميع عدد أكبر من الخبراء ذوي خبرات كثيرة في المعادلة. كان غوسيلا يسافر كثيراً في أنحاء العالم لينسق تلك الجهود. لم يعد البحث عن الجينات حلقة مغلقة، ولا أمراً محصوراً، ولكنه صار أخطبوطاً ضخماً له أذرع تمتد على مخابر في الكثير من القارات.

كنا لا نزال نستعمل تحليل الارتباط المستغرق للوقت للبحث على طول الصبغي 21 في اضطراب ألزهايمر. بعد تقليب عدة خطوط من الأبحاث وتوقع أنني قد أترك المختبر لحياة الطلبة، سلمت اختباراتي على الـ د.ن.أ عائلة ألزهايمر

الإيطالية إلى بيتر ستيف جورج ـ هيسلوب. كان هيسلوب، القادم الجديد إلى مختبر غوسيلا في مقتبل الثلاثينيات من العمر، قد نشأ في بريطانيا حيث اكتسب لهجة وظرف إنكليزيين أصيلين. حصل على شهادة الطب من جامعة أوتاوا إضافة على الدكتوراه في الأمراض العصبية من جامعة تورنتو. وحيث أنه كان يركز بازدياد على داء ألزهايمر، وقد حدد تركيزه على الجينات، فقد كتب لغوسيلا يطلب منه أن يتمرن على طرق تحليل الـ د.ن.أ، وكان غوسيلا سعيداً بأن يلبي الطلب.

عندما التقيت بهيسلوب أول مرة، كنت في غرفة القهوة في القسم أدخل النمط الجيني ـ نمطي ألائل الجينات التي يرثها الشخص، واحد من الأم وواحد من الأب ـ في دفتر الملاحظات، وظن هيسلوب أنني الكاتب. خلال فترة وجيزة، كان قد تمرن على تكنولوجيات رحلان الهلام، واللطاخات، والتهجين، ولم يمض وقت طويل حتى كان هو أيضاً يجلس منحنياً فوق دفتر ملاحظاته، وهو يخربش النمط الجيني بهدف متابعة واسمات الانحراف عبر العائلة. ومما كان يدل على مثابرته على طاولة المختبر هو أن رداء المختبر الأبيض الذي كان يلبسه كان يصبح أكثر قذارة فأكثر مما جعله إلى حد ما موضع مزاح كان يحتمله بشهامة.

لم تكن خطة تصيد جينة النشواني بيتا ـ والذي ربما كان لب ألزهايمر السحيق ـ بعيدة عن ذهني، وفور بدئي بالدراسة

في الجامعة في أيلول/سبتمبر 1985، بدأت بالبحث عن طريقة لكي أضع المشروع ضمن منهاجي الدراسي. كنت أحس من خلال وجودي في هارفارد بأنني في تطور طبيعي وأنني أخيراً أنتقل من الصغير إلى الكبير؛ من عالم الجينات والبروتينات التحتي الذي كنت منغمساً فيه إلى البنى والمكونات التي تنشأ عنه. قررت مع ذلك بأن المظاهر الجزيئية للأمراض يجب أن تبقى محور اهتمامي، على الرغم من أن ذلك ـ كما تبين لي سريعاً ـ يجعلني أبدو كالخروف الأسود بين أكباش برنامج العلوم العصبية في هارفارد. على الرغم من أن أعضاء القسم كانوا يؤمنون بأهمية علم الوراثة الجزيئي فقد كانوا يميلون إلى اعتباره كعلم «كتاب الطبخ». كان بعض البارزين في قسمنا يخشى بأن الطلاب الذي يستعملون بروتوكولات هذا العلم العصرية، والتي كان ينظر إليها على أنها مجرد وصفات قص ـ و ـ لصق للـ د.ن.أ بالمقارنة مع الأساليب الأكثر عمقاً التي يقوم بها أخصائيو علم الأحياء العصبي، سيظنون بأن العلم هين جداً. كانت تكفي صعوبة المداخلة على علم الأحياء العصبي من خلال نافذة الجينات الجديدة؛ والأصعب من ذلك هو تجاوز العلوم الأساسية ومحاولة تطبيق التفصيلات الجينية على المرض. ما هذه البدعة! كان من مصلحتي أكثر أن أقيس بدقة شديدة التيارات الكهربائية في الخلايا العصبية وأن أطبق العمليات الأخرى المرابطة في حصن علم الأحياء العصبي ـ

الفيزيولوجيا العصبية. كان الكثير من أعضاء القسم المتقدمين رواداً في ذلك المجال، الذي يسبر في قدرة الخلية العصبية على نقل وإرسال الإشارات الكهربائية. وكما سيصبح أكثر وضوحاً، فإن أصعب جزء من دراستي الجامعية لن يكون في العلم، بقدر ما هو في التنافر الذي حصل بيني وبين بعض المتقدمين الأعلى صوتاً مني.

كان واحد فقط من بين الطلاب الآخرين في برنامج العلوم العصبية يركز على وارثة الأمراض، وهو أنتوني موناكو. كان موناكو، الذي تعلق بالعلوم العصبية خلال دراسته للطب في برنستون، من أصول إيطالية أيضاً. سرعان ما لاحظت أن بعض أفراد القسم لم يكلفوا خاطرهم بأن يميزوا بيننا. كان بعض الأعضاء يحيونني بقولهم «أهلاً، توني» عندما كنا نمشي في الطابق الرابع في أروقة الطابق الرابع في بناء كلية الطب في جامعة هارفارد ب، بينما كان يسأل آخرون «كيف تجري الأمور الوراثية؟» وبالنسبة لآخرين كنا مجرد شباب إيطالي داكن الشعر نطبق علم كتب الطبخ على المشاكل العصبية العويصة.

أخيراً جاءت فرصة عزل جينة النشواني لألزهايمر عندما، ـ في بداية سنة 1986 ـ بدأت بعملي الأول في حلقة دوراني بين الوحدات مع ديفيد كيرنيت، وهو عالم وراثة بشرية في مشفى الأطفال. طلبت أن يكون كيرنيت وهو موجه برنامج عملي الدوراني بسبب خبرته في وراثيات الصبغي 21 وفي تناذر داون.

فسح المجال لخطة استعمال ببتيد غلينر لتعقب الجينة الموافقة بالطريق الراجع، على الرغم من أنه كان لدى رئيس البرنامج إدوارد كرافتس بعض التحفظات، شأنه شأن آخرين غيره. ربما لم يكن النشواني ولا أي بروتين آخر محشور في اللويحات سيقود إلى جينة مصابة بطفرة هي التي بدأت المرض. حذرني الناس بقولهم «كن حذراً». « قد يكون النشواني المرتبط بهذا المرض مجرد قمامة».

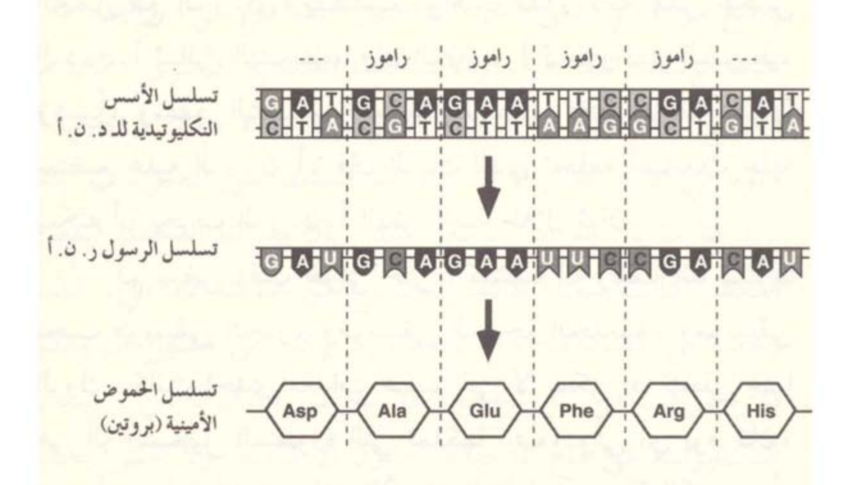
لكنني لو كنت منخدعاً، فعلى الأقل كان هناك من يرافقني. وضعني كيرنيت، وقد رأى توافقاً واضحاً، مع أحد الأعضاء الذين أتموا الدكتوراه، ريتشيل نيف، وهي عالمة أحياء عالية الأدرينالين، تعمل بجد، مجعدة الشعر، كانت قد فتنت حديثاً بالذاكرة، والتعلم، والأسرار الأخرى للدماغ، وقد صدف أنها كانت تعمل على خطة عمل لتعقب جينة النشواني. وعلى سبيل المجاز، كنا كزوجين تزوج أحدهما الآخر لأجل المصلحة، حيث أن كلاً منا كان يملك مهارات وموارد يعوزها الآخر. كان واضحاً في ذلك الحين أن مجموعات كثيرة أخرى ذات إمكانيات أكبر بكثير، بمن فيهم بعض شركات الدواء البارزة، كانت تحاول أن تتصيد جينة النشواني. أما بالنسبة لنا، فقد كان كيرنيت يقول بأنه «يوجد توافق جيد بينهما».

لم نكن نستعمل واسمات الانحراف وتحليل الترابط الجيني للتضييق على مكان موضع جينة المرض على الصبغي 21. كانت

تلك الطريقة في التداخل ـ والتي تلقنتها في مشروع هنتنغتون ـ تستعمل في مشفى ماساتشوستس العام الواقع عبر المدينة من قبل بيتر هيسلوب. بدلاً عنها، كنت ونيف نستعمل طريقة احتبال الجينة، حيث تقفز على ظهر البروتين المترافق مع المرض وترجو أن تمتطي عليه مباشرة إلى الجينة التي يحتمل أن تكون معيبة. كنت من وقت إلى آخر أسأل هيسلوب ما إذا كان قد وجد أي تناقضات في الـ د.ن.أ عائلات ألزهايمر الإيطالية والكندية. كان يصعب علي عاطفياً أن أتخلى له عن العمل بطريقة الارتباط، خاصة أنها كانت امتداداً لملاحتي المبكرة على الصبغي 21. ولكن، وحيث أن بيتر صار أكثر فأكثر انعزالاً في الحديث عن تطوره فإن ذلك لم يساعدني بالكثير.

كما في مخابر منافسة أخرى، بدأنا أنا ونيف بتطبيق طعم كيميائي ـ مسبر وحيد النكليوتيد يعتمد على الببتيد الذي وجده غلينر ـ لمحاولة تصيد جينة البروتين الموافقة من مكتبة الجينات الطبيعية. إن وحيدات النكليوتيد هي امتدادات قصيرة من الـ د.ن.أ كنا أنا وبول وتكنز منذ الخريف نعمل بفترات متقطعة في شركة الوراثيات المتحدة على تصميمها وصنعها. كان ذلك يعني محاولة أن نخمن بصحة الأسس في جينة النشواني التي ترمّز لقسمي بداية ونهاية الببتيد الذي تنتجه. أوضح الباحثون في الستينيات الكيفية التي تصنع فيها الجينات البروتينات: ترمز مجموعة من ثلاثة أسس في الجينة ـ الرامزة ـ لكل حمض أميني

في بروتين ما. تمثل هذه الترجمة القيمة من الجين للبروتين «الراموز الجيني». ولكن، إن معظم الحموض الأمينية لا تنتج من راموز واحد فقط، بل من أي من اثنين حتى أربعة راموزات محتملة، وهذا هو السبب في أن عملنا يحتاج إلى زمن تخمين لا نهاية له، وإلى الدعاء المستمر.



الشكل 1.4 من الد.ن.أ للر.ن.أ للبروتين. رسم: روبرت موار

بينما كنت أساهم أنا بوحيدات النكليوتيد لهذا البحث، أعطتنا خبرة ريتشيل نيف بحيرة، أو مكتبة، من جميع الجينات «المعبر عنها» أو الفاعلة في عضو معين لكي نتصيد منها، بحيث أنه عندما نغمس طعمنا في البحيرة، فقد نتصيد الجينة التي نبحث عنها، أو على الأقل جزءاً منها. كانت نيف بارعة

في صنع هذه المكتبات. زودتنا هذه المكتبات بشكل أساسي بالمواقع المرمزة للبروتينات على الجينات، بدون «القمامة» من الـ د.ن.أ المتوضعة بين هذه المواقع. إن قدرتها على استخلاص الـ ر.ن.أ عالي الجودة ـ العنصر الوسيط في تحول الجينة إلى بروتين ـ كانت ضرورية جداً من أجل تقدمنا. إن العمل مع الـ ر.ن.أ يتطلب مواهب فذة، لأنه على عكس الـ د.ن.أ ثنائي الشريط، فإن الـ ر.ن.أ كان وحيد الشريط، وهشاً، وسهل التحطم. لو أنك لمست فقط الزجاج الذي ستضع عليه الـ ر.ن.أ، فإن الزيت الذي تخلفه أصابعك عليه يمكنه أن يخرب الـ ر.ن.أ الهش البنية خلال ثوان.

لم يمض وقت طويل حتى ا كتشفنا أنا ونيف أننا نشترك بحب موسيقى الجاز، وموسيقى الموجة الجديدة، وموسيقى الروك. كانت إحدى معدات عملنا التي لا يمكن أن نتخلى عنها هي آلة التسجيل المتطورة التي تملكها نيف، وفي أي يوم كان، وفي أي ساعة كانت، فإن الألحان العالية من فرقة الكيور، أو المغني كيث جاريت، أو بيتر غابرييل، أو فرقة سميث كانت تنبعث من الباب المفتوح لمختبرنا الصغير الحاوي على طاولة اختبار ونصف في الطابق الرابع من مشفى الأطفال، مالئة للرواق ورافعة للضغط الدموي للباحثين الآخرين الذي لم ينفكوا أن ينادوا «اخفضوا الصوت هناك! ماذا تحسبون هذا المكان؟ مرقص ديسكو؟».

ولم يمض وقت طويل قبل أن تسبب الفروق بين طريقة

عمل نيف التي اعتادت عليها وطريقتي الخاصة التشاحن بيننا. بينما كانت هي عبدة لطاولة الاختبار، حيث كثيراً ما كانت تعمل عليها حتى وقت متأخر من الليل، كنت أمضي ساعات أقل في المختبر، وأفضل بأن أخلط بين المختبر وبين الزيارات للمكتبة لأبقى على اطلاع دائم على آخر التقارير المنشورة. كان يقطع من وقتي على طاولة المختبر أيضاً دروسي، واجتماعات هيئة الرسالة الجامعية، والالتزامات الطلابية الأخرى. كان من المزعج لنيف أن أترك تجربة ما في منتصفها، وكان يزعجني أن أعود في اليوم الثاني لأجد أنها قد أكملت عني العمل. لم يكن تزاوجنا مثالياً، مع أننا لم نكن ننسى بأن قدراتنا المكملة لبعضها البعض كانت تبقينا عائمين وتسرع من عملنا العلمي. كانت رحلتنا في الصيد محفوفة بالمخاطر، وكان من السهل أن ينقلب بنا المركب في كل لحظة. قد تجلس مسابرنا من وحيدات النكليوتيد في قاع البحيرة، بدون أن ترتبط ولا حتى بحذاء قديم، ناهيك عن جينة.

في مشفى ماساتشوستس العام، كان جيم غوسيلا وبيتر هيلسوب قد حصلا على خطوط خلايا من عائلتين أخرتين مصابتين بداء ألزهايمر الباكر ـ عائلة ألمانية وعائلة كبيرة روسية. وبشكل مماثل لتحليله للعائلتين الإيطالية والكندية، بدأ هيسلوب بتطبيق استراتيجية الارتباط لمحاولة تحديد علة على طول الصبغي 21 في هؤلاء الأقرباء الجدد. وبدأت التوقعات بالتزايد

بأنه إما بمداخلتي أنا ونيف على طريق البروتين للجين المستقيم، أو بطريق هيسلوب بالارتباط، أو بالاثنين معاً، فإن شيئاً مهماً على وشك أن يتمخض.

بنفس الوقت، بدأ برنامج هارفارد في العلوم العصبية ينال غايته المنشودة. كانت معلوماتي السابقة عن الجزيئات تتوسع في فلك جديد. كنت أتعلم عن الأجهزة العصبية في العضويات المختلفة ـ الطرق العصبية الأبسط عند اللافقاريات بما فيها ذبابة الندى، وذبابة الفواكه المفضلة عند علماء الوراثة؛ والجندب؛ والكركند؛ ومن ثم تقدمت نحو الفقاريات: الفأر، والجرذ والدارات المعقدة جداً عند البشر. كلما كنت أتعلم أكثر عن العلاقات المتبادلة بين الجينات والبروتينات وخلايا الدماغ والبنية الأشمل للدماغ، كلما حاولت أن أضع كل معلومة جديدة في سيناريو حول الكيفية التي يمكن فيها لجينة بروتين نشواني متبدلة أن يكون لها علاقة بألزهايمر. كان إذا خطرت لي فكرة جديدة، هرعت إلى المكتبة، وصورت عشرات من الصفحات من تقارير أبحاث متنوعة، وعدت مسرعاً إلى المختبر، وحاولت أن أطبق نظريتي لذلك اليوم على الأعصاب. أصبح ذلك العمل في الواقع طريقة ناجعة لأن أتعلم عن الدماغ أكثر بكثير مما كنت سأتعلمه لولا ذلك. خطر لي في يوم من الأيام أن النشواني اللاصق يعمل بهدف تسهيل الاتصالات بين العصبونات، ولكن بزيادته أبطل فاعلية العمل. في يوم آخر

خطر لي أن النشواني ربما كان يعزز تيارات الكالسيوم الضرورية في الخلايا العصبية، ولكن، ومن جديد، كان الكثير من البروتين أمر سيئ. بالنظر إلى الوراء، فإن كل من الحدسين بدا كما يسميه العلماء «افتراض لا عار فيه». مع ذلك، فإن نيف، التي كانت دائماً تفسح المجال، كانت تقدم دعماً أو رداً منطقياً.

في أيام أخرى، كانت تبدو فكرة فك معقدات منشأ ألزهايمر عملية معقدة جداً. وكما اتضح لي من دراستي الجامعية تلك، فإن الدماغ البشري معقد جداً، وقد بدت كومبيوترات تلك الأيام أمامه كلعب للأطفال. وذلك الدماغ الصحيح حتى، ناهيك عن المريض.

تعلمت أن أدمغتنا تميز نوعنا بقدرته على التحرك والتعامل الذهني مع عواقب الحركة. وبشكل حرفي، فإن الدماغ هو عالم كهربائي كيميائي تعتمد فيه عمليات التفكير والتذكر البديعة بالوعي وبدون وعي على عدد من العصبونات، أي الخلايا العصبية، بمثل عدد النجوم في درب التبان. أو ربما أكثر. يقول البعض بأن دماغ الإنسان يحوي حتى 100 بليون عصبون. والبعض يقول أنّ الرقم ضعف ذلك. يصعب تحديد عدد ذلك الرقم. إن الخلايا الدبقية (من الكلمة اليونانية دبق) والتي تبقي

العصبونات متغذية ومثبته في مكانها، أكثر بعدد كبير من المرات. لكي يزيد عدد العصبونات إلى حده الأقصى، فإن القشر الدماغي ـ الطبقة الرقيقة الخارجية من المادة الرمادية المزدحمة بأجسام الخلايا العصبية (ولذلك فهي رمادية) ـ مفعمة بالثنيات. مع تطور الإنسان، فإنه من المحتمل كثيراً أن هذه الثنيات سوف تزداد، مما يفسح المجال لعدد أكبر من العصبونات مما يزيد في قدرتنا الذكائية.

ومما يشهد على تعقيد أدمغتنا غير العادي، فإن أكثر من 30 إلى 50 في المئة من جيناتنا التي تبلغ 100،000 فعالة في الدماغ.

إن جميع البروتينات التي ترمز لها هذه الجينات مكرسة لتطوره وأدائه. إن هضم الطعام ومعاملته يحتاجان إلى عدد لا بأس به من الجينات والبروتينات المرتبطة بها. ولكن تخيل العدد اللازم لقراءة كتاب مثل رواية الحوت الأبيض موبي ديك ـ للتعرف على الرموز المحتشدة وربطها مع العالم المحيط بك. إن قدرة أدمغتنا على التفكير بشكل منطقي وليس مجرد الارتكاس، كما يفعل الكثير من الأنواع الحيوانية الأخرى، قد أصبح ممكناً بالكوادريليونات من الاتصالات التي تدعمها ترليونات من الأعصاب. ذلك أن الدماغ البشري ليس إلا اتصالات. لتلقي الرسائل يوجد للعصبون الكثير من الأذرع العصبية المتفرعة، أو التغصنات. ولإرسال النبضات، يستعمل

العصبون ذراعاً متطاولة عادة ما تكون أكثر طولاً وأرفع ثخانة ـ محور العصبون. يسمح كل من نوعي الامتدادات التي تشبه الأذرع، أو الامتدادات العصبية، للعصبون بتبادل الرسائل مع آلاف من العصبونات الأخرى.

وكما أظهرت لي دراساتي، يهاجم ألزهايمر شبكة أسلاك الدماغ المعقدة بشكل صريح. يمكن لمناطق معينة في الدماغ أن تفقد 30 إلى 50 في المئة من عصبوناتها. تنكمش الملايين من أجسام الخلايا، وتموت، وتمتص ضمن السائل خارج الخلايا، حيث تختفي ببساطة. تعلق الغصينات والمحاور المتنكسة للعصبونات الحية والمريضة، بعضها متصل مع جسم العصبونات وبعضها منفصل عنها، في الطين المشكل للويحات «الاستطالات العصبية» من النشواني. سيظهر بشكل أكيد في غضون سنوات أن الضياع الأساسي في الدماغ والجسم في داء ألزهايمر لا يكمن في العصبونات وأذرعها التي تشبه المجسات، وإنما في اختفاء المشبك ـ عدد غير محدد من المشابك العصبية. المشبك هو الوصل حيث تصل النبضات، أو الرسائل، إلى نهاية ذراع العصبون الممدودة وتثب كيميائياً عبر مسافة شقية تسمى بشق المشبك إلى الذراع الممدودة لعصبون آخر. وبتعبير ريمون واي كاجال، الذي يعتبره الكثير «أب العلوم العصبية»، «قبلة بروتوبلاسمية». في الجهاز العصبي، الذي يتألف من الدماغ والنخاع الشوكي، يجب في بعض

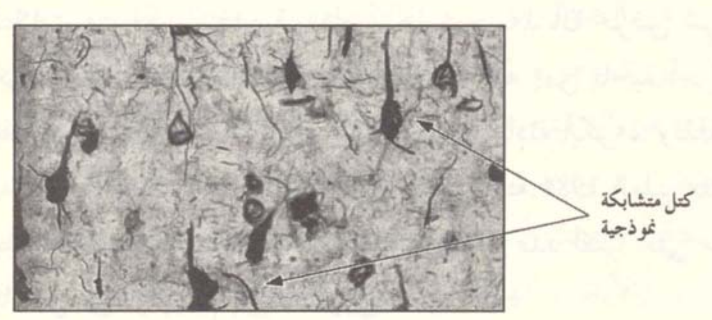
الأحيان أن تحصل الآلاف من الانتقالات عبر المشابك لكي تصل رسالة واحدة إلى منتهاها. يعتقد معظم الباحثين أنه كلما زاد عدد المشابك المستعملة على طول الطرق العصبية، كلما ازداد عدد الذواكر المتعززة والمخزنة على المدى الطويل في قشر الدماغ. إن الآليات الدقيقة للذاكرة وتخزينها واستحضارها ليست مفهومة بعد أبداً، مع ذلك ليس من الصعب إدراك أنه عندما تضيع المشابك بشكل واضح في مناطق الدماغ المهمة للذاكرة والتفكير، فإن الإنسان يضيع أيضاً.

بينما كنت أدرس هذا الخراب العصبي، بقيت أسأل نفسي نفس السؤال الذي بقي يسأل من حين إلى آخر منذ أيام ألواس ألزهايمر.

هل اللويحات النشوانية، التي تتجمع بين العصبونات وعلى الألياف التي تصل بينها، مسؤولة عن فصل العصبونات أو قتلها مباشرة؟ حتى ولو كان غلينر وآخرون قد اشتبهوا في ذلك، فإن أحداً لم يستطع أن يظهر بعد أن الكميات الكبيرة من النشواني سامة أو مؤذية لخلايا الدماغ.

أو هل من الممكن أن كتل اللييفات العصبية المتشابكة ذات شكل اللهب التي توجد داخل الخلايا هي المجرم الأساسي في المرض؟ قبل الخمسينيات كانت الكتل المتشابكة تعتبر مجرد مخلفات من المرض. بعدئذ، في منتصف القرن،

بدأت الكتل المتشابكة تسترعي المزيد من الانتباه. إن تشكلها داخل العصبونات يدل على أنها أكثر ميلاً لأن تحدث أذية لتلك العصبونات من اللويحات المتوضعة في الفراغ الهلامي بين العصبونات. ولكن حتى منتصف الثمانينات، كانت اللويحات هي الآفات التي كان يفحصها أكثر الباحثين، ليس فقط بسبب استخلاص غلينر وونغ للببتيد بيتا من لب اللويحات. فقد تبين أن الكتل المتشابكة، أعسر على التحليل حتى من النشواني غير القابل للانحلال - وذلك اكتشاف مدهش قام به دينيس سيلكوي سنة 1981، وكان وقتئذ في مشفى مك لين. جعل ذلك من الصعوبة بمكان عزل الوحدات المكونة للكتل المتشابكة وتحديدها، مثلما فعل غلينر مع اللويحات النشوانية. في الحقيقة، فإن الباحثين قبل سيلكوي الذي ظنوا أنهم قد توصلوا إلى معرفة الوحدة الأساسية للكتل المتشابكة كانوا فقط يخدعون أنفسهم. بقيت مكونات لب الكتل المتشابكة في طي المجهول.



الشكل 2.4 صورة مجهرية للكتل المتشابكة الليفية العصبية داخل العصبونات.

عدل سيلكوي وباحثون آخرون كثيرون عن صب كامل جهودهم في الكتل المتشابكة لأن الكثير من اضطرابات الدماغ الأخرى كانت تبدي أيضاً تلك الكتل المتشابكة. لذلك بدا أن الاحتمال أقل بأن هذه العقد هي التي تقود التشريح المرضي في داء ألزهايمر. تظهر هذه الكتل المتشابكة في داء بيك، ولو غيهريغ، وتناذر داون، ومعقد خرف غوام باركنسون، وخرف الملاكمة ـ خرف يأتي بعد الرض على الرأس ـ وفي أمراض أخرى. على العكس من ذلك، فإن النشواني بدا وكأنه توقيع أكثر تمييزاً لداء ألزهايمر. إن تناذر داون هو المرض الآخر الوحيد الذي تترسب فيه مثل تلك الكمية الهائلة من النشواني في كل من الأوعية الدموية الدماغية وبين العصبونات القشرية. (هناك عدد محدود جداً من الأمراض الأخرى يحصل فيها تجمع للبروتين النشواني في أوعية الدماغ الدموية بشكل أساسي). الأكثر من ذلك، فقد بدا وكأن الكتل المتشابكة قد تشكلت في زمن متقدم في داء ألزهايمر، بعد أن حرض شيء آخر ما موت الخلية. يشير سيلكوي إلى أنه «من ناحية أخرى فقد بدا أنه من المحتمل أن النشواني هو حادثة أبكر»، ولذلك فقد يكون مسبباً. عندما منح جورج غلينر سنة 1984 العلم هدية الببتيد بيتا المعزول من اللويحات، تحول عدد أكبر حتى من الباحثين في تركيزهم إلى النشواني.

قرأت أن مناطق معينة في الدماغ قد تكون محشوة

باللويحات والكتل المتشابكة، بينما مناطق أخرى مجاورة لها تماماً قد تبقى سالمة نسبياً. ولكن عندما قطّعت الأدمغة المصابة، كانت رؤية تلك الإصابات المثيرة للفضول أمراً مدهشاً. تتأتى إلى الخيال صورة شارع مر به إعصار، فترك البيوت على طرفه سليمة تماماً بينما ترك البيوت على الطرف الآخر هباء منثوراً. ولكن على عكس الإعصار، فإن المرض يتبع إلى حد ما طريقاً يمكن التنبؤ بها، كما لو أنه كان ينجذب لمواد جزيئية معينة. كانت المادة الرمادية، أو النسيج الغني بالعصبونات، هي الأكثر إصابة، في منطقتين من الدماغ: الجهاز اللمبي، وهو مجموعة من العناصر المتعلقة بالذاكرة والسلوك العاطفي والتي تمتد من عمق الدماغ إلىٰ الخارج؛ ومناطق أوسع من القشر الدماغي، وهي الغطاء القليل الثخانة المغطي للدماغ.

في الجهاز اللمبي، يتأثر الحصين بشكل شديد، وبوقت باكر من المرض. تتوضع هذه المنطقة المنحنية، والتي أخذت اسمها من اللاتينية «حصان البحر» والتي لا تزيد طولاً على إنش ونصف، قرب مركز الدماغ في الفص الصدغي ـ مباشرة تحت الصدغ. وحيث أن الدماغ مقسوم إلى قسمين متناظرين في الأيسر والأيمن، فهناك في الواقع تشكيلان من الحصين، تماماً مثلما هناك فصان صدغيان واثنان من كل منطقة تقريباً داخل القحف. يصيب داء ألزهايمر عادة الطرفين معاً، مخرباً أكثر من

50 في المئة من العصبونات في كل من الحصينين. تنعكس تلك الأذية بتدهور أعراض المريض بالنسيان، حيث أن عمل الحصين أساسي لالتقاط وتحويل المعلومات الجديدة التي تختزن على المدى الطويل في القشر الدماغي. في سنة 1953، أظهرت حالة هـ. م. الشهيرة دور الحصين الهام في الذاكرة. عندما استئصل ثلثي كل من الحصينين عند المريض هـ. م. المصاب بالصرع، توقفت نوبات الصرع لديه، ولكنه دفع مقابل ذلك ثمناً باهظاً. بينما بقيت الذاكرة المحفوظة سابقاً سليمة، فإنه لم يعد قادراً على تسجيل الوقائع الجديدة أو تذكر الحوادث القريبة. وحيث أن الحصين العامل يدعم أيضاً التوجه المكاني، فإن إحساس هـ. م. بالمكان والاتجاه تأثر بالمثل.

إن الاختيار الغامض الذي يقوم به المرض واضح جداً في الحصين. يمكن أن تثقب طبقات معينة منه باللويحات والكتل المتشابكة، بينما تبقى الطبقات المجاورة سليمة إلى حد ما.

هناك منطقتان أخرتان أصغر في الجهاز اللمبي تتأثران بشدة: القشر الشمي الباطن واللوزة. إن القشر الشمي الباطن، وهو بوابة الحصين، قد يكون المكان الذي تظهر فيه الكتل المتشابكة لأول مرة. ومع تخرب نسيجه، فإن إشارات الذاكرة التي يطلقها تعزل بشكل مبكر عن الحصين، فلا تصل إلى القشر الدماغي. يحصل تقدم ألزهايمر في اللوزة، وهي منطقة تتوضع مباشرة تحت الحصين، في مرحلة أكثر تقدماً في

المرض. يعتقد أن اللوزة، والتي هي فقط بحجم حلزون الحديقة، يربط العواطف ـ سواء كانت الخوف أو الغضب أو المحبة ـ بالحوادث المتذكرة. يخرب ألزهايمر اللوزة بشكل كامل، مما قد يفسر استجابة المريض العاطفية غير الطبيعية وتبدلات شخصيته. ولكن، قد يكون التفسير في الأذى الكبير الذي يحدثه المرض في كامل الجهاز اللمبي، والذي يشمل مناطق أخرى كثيرة عدا عن تلك التي ذكرت.

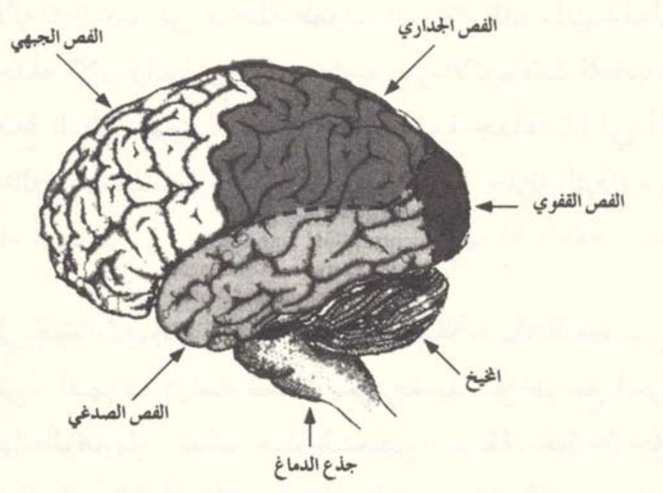
لكي يشرح جين ـ بول فونساتيل، المشرح المرضي في مشفى ماساتشوستس العام، تقدم المرض عبر مناطق الجهاز اللمبي لطلاب الطب في جامعة هارفارد فإنه يشبهه بمغامرات الملتمس حب امرأة. يشبه فونساتيل الأمر بأنه «في البداية يسيطر ألزهايمر على الحصين ـ الحصان، رمز القوة»، «من هناك يتحرك نحو الخمل و القبو». فسوق. تدخل الأفكار عندها في ذهن الملتمس. «من القبو يتجه نحو الأجسام الحليمية للدماغ». الثديين. وبذلك تبدأ المداعبة. «من الجسيمات الحليمية تذهب نحو المهاد، والذي يعني في اللاتينية غرفة النوم، حيث النواة الأمامية والنواة الظهرية الأنسية عرضة للإصابة». تبقى بقية المهاد سليمة نسبياً. « ثم يتجه نحو تلفيف الحزام. الحزام كما تعلمون، ينفك الحزام، ومن ثم إلى اللوزة. ويتم الجماع. لا يعني ذلك أنْ فونساتيل يأخذ الأمور ببساطة. فبعد أن نظر تشريح جثث أكثر من 8،000 دماغ بشري، أصبح يعرف حق

المعرفة شدة أذية ألزهايمر. فهو يقول بأن «جميع الأقسام الأساسية من الجهاز اللمبي تتورط بشكل واضح ورهيب».

تنتقل إمراضية ألزهايمر من الجهاز اللمبي نحو القشر الدماغي. وعلى الرغم من أن هذه المنطقة الدماغية الخارجية هي أقل في ثخانتها من ثلث الإنش، فإن مدى توسع شبكتها من العصبونات هي هدية الطبيعة للبشر. يصاب الفص الصدغي بالخاصة (مكان الذاكرة، والتعلم، والعواطف، والسمع)، حيث القسم الداخلي منه الذي يحتوي على المناطق اللمبية مصاب أصلاً، وتسيطر عليه اللويحات والكتل المتشابكة. تحصل الآفات أيضاً في الفص الجبهي في مقدمة الدماغ (مكان الحكم، والمناقشة، والتخطيط)، وبدرجة أقل الفص الجداري (مكان اللمس والألم والحرارة)، والذي يتوضع فوق الفص الصدغي. وبطريقته الغامضة يترك المرض الفص الخلفي ـ القفوي، حيث يتم التعامل مع المعلومات البصرية ـ سليماً نسبياً.

على الرغم من أن مناطق معينة في القشر تكون مسؤولة عن عمليات محددة، فإن الباحثين اليوم يدركون أن استجابة القشر لمحرض عادة ما تجمع طرقاً عصبية من مناطق مختلفة. بينما الاستجابة التي تدعمها الذاكرة قد تكون حصيلة عمل أقسام متعددة من الدماغ، فإنه يبدو أن قشر نصف الكرة المخية الأيسر مسؤول عن قدرات اللغة والتخطيط؛ بينما الأيمن مسؤول عن

التأقلم الفراغي، خاصة الإبداع والإلهام. بسبب قدرات النصف الأيسر الأكثر عملية، فإن علماء العلوم العصبية ينصحونك بأن «لا تغادر المنزل بدون نصف دماغك الأيسر!» وحيث أن داء ألزهايمر يغزو طرفي الدماغ، فإن القدرات العقلية لكل منهما تفقد عادة، على عكس داء بيك، والذي يبدو غير متناظر ويسبب أذى أكبر للنصف الأيسر.



الشكل 3.4 القشر الدماغي البشري وفصوصه الأربعة.

يحاول الدماغ بأقصى جهده أن ينفلت عن مسيرة الموت. عندما تموت العصبونات، تحاول العصبونات الأخرى المجاورة أن تعاوض بنشر تفرعات اتصال جديدة لتستعيض عن المشابك المفقودة وتحافظ على كمال الشبكة العصبية. لقد دهشت إذ

رأيت مدى تشابه التجدد الوفير هذا في دماغ ألزهايمر مع التفرع الغزير للألياف المشاهد في دماغ الطفل الصغير النامي. منذ سنين كثيرة، عندما كانت عائلتنا تمضي إجازتها في منزلنا على الشاطئ في ناراغانسيت، في جزيرة رود، كان العجوز الذي يقطن في المنزل المجاور كثيراً ما يضيع في الغابة الممتدة خلف المنازل. كان والديَّ يقولان لي ولأختي التوأم إن العجوز كان يضيع لأنه كان يمر في مرحلة طفولته الثانية. كان ذلك القول يربكنا جداً. الآن وأنا أرى كيف يتشابه نمو الاتصالات الجديدة في الدماغ البالي نموها في الأدمغة اليافعة جداً، بدا لي أن وصف «الطفولة الثانية» ملائم خصوصاً لحالة جارنا التي ربما كانت داء ألزهايمر.

في يوم من الأيام في درس علم الأحياء العصبي للأمراض، أظهرت دراسة لحالة سريرية بشكل موجع أسوأ مظاهر داء ألزهايمر ـ سلب حياة الشخص السابقة. كان الرجل الذي أدخل إلى الغرفة وأجلس على الكرسي في الخمسينيات من عمره. كان عمله شراء البضاعة لمحل تجاري كبير، وكان المرض قد غزا قشر دماغه إلى الحد الذي جعله ينسى المفردات التي كان يستعملها بانتظام من قبل ـ كلمات للثياب التي كان يلبسها؛ كلمات بسيطة مثل «الحزام» و «القميص». كان ذلك العرض مروعاً، وأرجو أن يكون إدراكه محدوداً للسبب الذي وضعه بيننا. عندما تقابل مريضاً مصاباً بداء ألزهايمر أو تفكر

فيما يخربه في الدماغ، فمن المستحيل ألا تشعر بالشفقة ـ وبشعور مخيف كليل بسبب تخيل ماذا يمكن أن يحصل لك لو أن عالمك تساقط بطريقة مماثلة. مع ذلك، أجد اليوم في عملي أن الشفقة ليست دائماً في مصلحة الباحث. إن المشاعر التي تحصل تميل لأن تتعارض مع الموضوعية التي يحتاج إليها الدماغ لكي يقودك بشكل فاعل إلى العلاج الذي سوف يساعد المريض. ربما يكون ذلك مجرد إحساس، ولكنه يبدو أن العزم والطاقة اللذين تحتاج إليهما في البحث يقويان عندما يكون لديك الشغف بحل المعضلة مقابل أن يكون لديك تعاطف مع الحالة المرضية. بنفس المنطق، لا يرغب المتمرس الجيد في فنون القتال أن يهاجم من دافع الغضب.

ما الذي يجعلنا نخشى ألزهايمر بهذا الشكل؟ فقدان الذاكرة، بداهة، ونسخ إنسانية الشخص ذاتها. «إن واقعنا هو في الحقيقة ذاكرتنا»، كما يخمن عالم العلوم العصبية البارز جيمس مك غوج من جامعة كاليفورنيا في أيرفاين، والذي يختص بالتعلم والذاكرة. «نحن نظن أن وجودنا مستمر استمرارية تامة، لا انقطاع فيه، ولكنه في الحقيقة نصف ثانية فقط. كل شيء حصل قبل ثانية هو ذاكرة، والثانية التالية ـ ما نظن أنه سيحصل ـ هو أيضاً ذاكرة. أنا أعتبر الذاكرة جسر بين الماضي والحاضر والمستقبل». لذلك، بسبب الذاكرة، فإننا نعيش بنوع ما من الوهم، حيث أننا نستحضر حقائق زمانية

ومكانية أوسع بكثير من النقطة في الزمان والمكان التي نمر بها في لحظة معينة. تخلص من توهم الاستمرارية بين الماضي والمستقبل، وكذلك الزمان والمكان، وستبدأ بالإحساس بعالم مريض ألزهايمر الضيق بشكل رهيب. كما كتب جون بيلي في مرثاة آيريس عن زوجته الروائية آيريس مردوك، قبل أن تموت بداء ألزهايمر، «إنها تحس بفراغ يخيفها بغياب أبعاده».

ظهرت تعبيرات كثيرة تصف الأشكال المختلفة من الذاكرة التي يبدو أن الإنسان يعتمد عليها، مما حدا ببعض الباحثين أن يشير دون أي خجل إلى أن ذلك يعكس ضآلة فهمنا للذاكرة. يقول مارك باكستر، وهو عالم علم أعصاب سلوكي في جامعة هارفارد بأن «هنالك قول شائع يقول بأن العالم يفضل أن يستعمل فرشاة أسنان العالم الآخر على أن يستعمل اصطلاحاته، وأظن أن ذلك يميز هذا الحقل». إن ما تحاول جميع هذه المصطلحات أن تلتقطه خاصة هو الفرق بين التذكر الواعي وبين الذكريات التي لا نتذكر أصولها المتعلمة. الذاكرة التي تسحبها عامداً من القبعة، مقابل الذاكرة التي تصعد للسطح بدون بذل أي جهد. محاولة تذكر اسم شخص ما مقابل التنفيذ العفوي لحك الظهر.

في داء ألزهايمرتتدهور بشكل ملحوظ الذاكرة التي تصل إليها بالوعي. إن عدم القدرة على خزن المعطيات الجديدة، والذي يؤدي إلى التعثر في الذاكرة قصيرة الأمد، عرض باكر عادة. ولكن مع تقدم المرض ضمن القشر الدماغي، تتهاوى

المتعلقة بالذاكرة بشكل مطرد، حتى أكثرها لا وعياً والمتأصلة.

بعد أن أبحرت هذا القدر في البحث عن ألزهايمر، أحسست عند هذه اللحظة مثلاً بأنني قزم أمام الأفعوان الضخم متعدد الرؤوس. لقد أظهر المرض وجوهاً كثيرة جداً. خلايا دماغية متموتة. مشابك منطفئة. طرق نقل مهشمة. مناطق دماغية متداعية. قدرات عقلية وفيزيائية موافقة ضعيفة. بشكل أو بآخر كانت جميع هذه الأشياء جزءاً من سلسلة من المصائب التي تنغرس جذورها في الشذوذات الوراثية و/أو الضغوط البيئية. بدا من غير الطبيعي أن تنحصر وراثتها كلها في طفرة وحيدة في جينة، كما ظهر في داء هنتنغتون.

كان العلماء قد استخلصوا إلى أن الشكل النادر باكر البدء من داء ألزهايمر موروث عادة. كانت الدراسات من أواخر الخمسينيات في العائلات الاسكندينافية قد أعطت وزناً لهذا المفهوم، مع اكتشاف سريع لعدد كبير من العائلات التي يحصل فيها الداء مبكراً ـ كالعائلات الأربع التي يجرى عليها التحليل في مشفى ماساتشوستس العام ـ في جميع أنحاء العالم. كانت جميع المشاكل الوراثية في هذه العائلات تحمل علامات نموذج من جيل ـ إلى جيل الذي يدل على طفرة سائدة. عندما تحمل الجينة المعيبة مثل هذه الطفرة فإن أحد الوالدين يمررها متغلباً على الجينة المقابلة الطبيعية من الوالد الآخر ناقلاً المرض، وسطياً، إلى نصف الأولاد.

أما النمط المتأخر الشائع جداً من داء ألزهايمر، فقد كنا نخبر وزملائي في الصف بأنه فرادي ـ وليس وراثياً بل مكتسباً عبر الوقت، ربما بسبب أذية بيئة ما أو أخرى كانت سامة للدماغ المتقدم في العمر. ولكن كما اكتشفت مع مرور الوقت، فإن الدراسات المفصلة كانت تخبر قصة مختلفة جداً عن داء ألزهايمر متأخر البدء. ذلك أنه كانت توجد دلائل على هذا النمط أيضاً يمكن أن يكون وراثياً؛ أنه في بعض العائلات فإن الشخص الذي لديه والد أو والدة عجوزين مصابين بالمرض لديه خطر أكبر بكثير في الإصابة بالمرض في سنواته المتأخرة. مهما كانت آلية النقل العاملة، فإنها كانت تفتقد إلى الانتظام الصارخ للطفرة السائدة. لم يصب المرض بالضرورة ذلك العدد من الأبناء، ولا حتى كل الأجيال، وبدا أن العوامل الوراثية أكثر تعقيداً أو أكثر خفاء في النمط المتأخر بالمقارنة مع النمط الباكر.

ولكن الكثير من الأشخاص في المجتمع العلمي كانوا يقدمون فكرة أن داء ألزهايمر المتأخر يمكن أن يكون وراثياً. وبقوا جازمين بالاعتقاد الذي ساد منذ أن نبش المرض من مخبئه عند الكبار في السن ـ أن عوامل البيئة و/ أو التقدم في السن هي التي تكمن وراءه. شكت أقلية من الآخرين في منتصف الثمانينيات أن داء ألزهايمر قد نشأ بسبب عامل إنتاني ـ فيروس، جرثوم، أو البريون الغريب الذي نقل داء كروتسفيلد ـ

جاكوب وأمراض الدماغ الاسفنجية الأخرى. كان خط انتاني محتمل على وشك أن يسبر. كانت الفيروسات المسببة لشلل الأطفال وفيروس تناذر عوز المناعة المكتسب تقدم نماذج لما يمكن أن يؤذي البشر.

بحلول شهر أيار/مايو من سنة 1986، وبينما كانت الصفوف تحضر للفصل الدراسي، كنت وريتشيل نيف قد حصلنا على مسبرين من وحيدات النكليوتيد صممهما بول وتكنز بدا أنهما يؤديان العمل. فقد كانا يرتبطان بشدة مع قطع متنوعة من مكتبة نيف العصرية من جينات الدماغ والكبد المعبرة عن نفسها. في نفس الوقت، وباستعمال الوحيدات بطريقة جديدة أطلقنا عليها اسم «نافذة المجين»، كنا نحصل على أدلة بأن قطعة غلينر الدماغية ـ الببتيد بيتا ـ كانت تنشأ على الأغلب من جينة على الصبغي 21، تماماً مثلما تنبأ غلينر. ولكن الدليل كان ظرفياً جداً بحيث لم نكن نجرؤ على أن نفرح به كثيراً. في الوقت ذاته، كانت الأصوات حولي تذكرني دائماً بالمخاطر الخفية التي تعترضني باللحاق بجينة النشواني: «كما تعلم، قد يظهر في نهاية المطاف أن الأمر كله عبارة عن جري بلا طائل وراء الأوز».

أثمرت إنجازات وراثية مهمة في مختبر مشفى الأطفال لعالم الجينات لويس كنكيل في ربيع سنة 1986، وعلى الرغم من أن

الطرق المستعملة كانت مختلفة عن طريقتنا أنا ونيف، إلا أنها قدمت لنا الإلهام. استطاع كنكيل والعاملون معه أن يعزلوا قطعة من جينة على الصبغي X فيها خبن مسؤول عن شكل موروث من مرض حثل دوشين العضلي الذي يسبب هزال العضلات المميت. ظهر تقرير إنجازهم الذي لا يقدر بثمن في عدد تشرين الأول/أكتوبر من مجلة الطبيعة. كانت نيف قد قدمت مكتبات من الـ د.ن.أ العضلات لتلك الدراسة، وكان توني موناكو قد عمل كساعد كنكيل الأيمن طوال الدراسة، جامعاً ومحللاً الـ د.ن.أ العائلة ومتصيداً للجينة. أسعدنا جداً أن نرى موناكو وقد ساعد في تحقيق نصر عظيم للوراثة البشرية، دعمه كثيراً في الحقل المهني. أصبح الآن مدير مركز اتحاد شركات ويلكم للوراثيات البشرية في جامعة أكسفورد، وهو يمسح مع أعضاء مخبره المجين البشري بحثاً عن الجينات المرتبطة بالانطواء على الذات، وعسر القراءة، والاضطرابات الأخرى المتعقلة بهما.

لم يعتمد اكتشاف دوشين بالكامل على الارتباط الجيني. ولم يكن بحثنا أنا ونيف، كما نرى، بطريقة صيد البروتين ـ للجينة يتبع أسلوب الارتباط. بعد فتح هنتنغتون سنة 1983، حصل الاكتشاف الكبير التالي الذي استعمل واسمات الانحراف وتحليل الارتباط في تتبع جينة بعد ذلك بسنتين ـ سنة 1985 ـ عندما ربط فريق بريطاني داء الكلية المتعددة الكيسات بالصبغي 16. يشير جيم غوسيلا إلى أن «فتح هنتنغتون كان باكراً جداً

وغير متوقع أبداً، لذلك فإن التأخر لمدة سنتين كان قياساً للمدة التي احتاج إليها الناس لجمع الـ د.ن.أ عائلات المرض بحيث يصبح من الممكن تطبيق الطريقة الجديدة في إيجاد الجينة».

مع أننا كنا أنا ونيف نمتلك الموارد الضرورية لاكتشاف جينة ألزهايمر، فإننا كنا مع ذلك نمضي وقتاً عصيباً. عندما كنا نلقي وحيد النكليوتيد في مجمع جينات نيف الدماغية، كنا نحصل باستمرار على أشياء لاطائل منها ـ جينات عشوائية لا ترمّز لببتيد غلينر النشواني. كان وقع حوافر الخيل المنذرة يتعالى ـ شائعات بأن فرقاً أخرى على وشك أن تعزل الجينة. كنا ندرك باستمرار أنه قد نجد أنفسنا خاسرين في أي لحظة. «قد تكون قد قطعت 99 في المئة من الطريق ويأتي أحدهم ويزيحك جانباً» كما تقول نيف. «لذلك السبب فإن تصيد الجينات أمر مخيف جداً».

بذهاب الربيع وقدوم الصيف، بدأت ألاحظ أن في كل مرة يربح فيها فريق الجوارب الحمر، كانت تجاربنا تسير بشكل حسن؛ وعندما لم يربحوا كانت تجاربنا تتعثر. لذلك، وكما هو متوقع، صرنا نتتبع تعليقات الصحافة عقب كل مباراة كطريقة للحكم على تقدمنا على طاولة المختبر، وكان أجمل ما في الأمر هو أن فريق الجوارب أصبح أقوى فأقوى. «فريق الجوارب الحمر يربح لخامس مرة على التوالي». وبسرعة كنا نقترب من الـ د.ن.أ مبشّر، الـ د.ن.أ قد يتوافق مع جينة النشواني. «كليمنز ينتصر

لفريقه الجوارب الحمر من جديد». كانت نتائج المسح قد بدأت تؤكد أننا على الطريق الصحيح. ثم جاءت أخبار جيدة وأخرى سيئة. «الجوارب الحمر يتغلبون على النمور»؛ «الهنود يقهرون الجوارب الحمر». أظهرت الاختبارات أن بعض جيناتنا المعزولة قد تكون من الصبغي 21، مع ذلك فإن النتائج تدل على تورط صبغيات أخرى أيضاً. ولكن فريق الجوارب الحمر أفلح بعد ذلك فعلاً «الجوارب الحمر يفوزون تاسع مرة على التوالي». وبينما شق فريق البلدة الأحمر الحامي طريقه إلى دوري كأس العالم، حصلنا في المختبر على ما اعتقدت أنه قد يكون قطعة من جينة النشواني. ولكن الامتدادات من الـ د.ن.أ المرمز الذي عزلناه بدا مندخلاً مع امتدادات من جينة خارجية أخرى. وبسبب هذا الاختلاط، فإن بول وتكنز الذي كان يحدد تسلسل نماذجنا المصطادة من الـ د.ن.أ لم يؤكد أنها تتوافق مع بيتا ببتيد غلينر.

في تشرين الأول/أكتوبر عندما كان فريق الجوارب الحمر يواجه فريق الميتس في بطولة العالم، بدأت وأنا المؤمن بالخرافات، أشكك في تقدمنا الحديث. يوم السبت 25 تشرين أول/أكتوبر، وأثناء اللعبة الفاصلة السادسة الشهيرة، تحطمت أحلام فريق الجوارب الحمر بالفوز لأول مرة ببطولة العالم. في الجولة العاشرة، جرت كرة أرضية بطيئة، والتي كان يجب أن تكون فرصة سهلة لفريق الجوارب الحمر، بين قدمي لاعب المضرب الأول بيل بكنر، مما سمح لفريق نيويورك بأن يحقق

الجري المؤدي للفوز، حارماً فريق الجوارب الحمر من النصر. «نطت الكرة ونطت، ثم لم تعد تنط، بل أفلتت»، كما حاول أن يشرح بكنر للصحفيين ـ وقد وبخه نقاده بأنه كان يلعب وركبتاه تؤلمانه جداً، بحيث أنه لو كان غيره يعاني مما يعاني منه لاضطر للمشي على عكازتين. لم أستطع إلا أن أحس بالقلق بسبب الشؤم الذي وضعته خسارة الجوارب الحمر على صيد الجينة.

بعد أسبوعين، ذهبت ونيف إلى الاجتماع السنوي السادس عشر لجمعية العلوم العصبية، وهو المكافئ العلمي لاجتماع قبائل رجال الكهوف. كما هي حال قبائل العصور الحجرية، التي كانت تسافر لأسابيع كثيرة لكي تجتمع في مكان كبير حيث يتبادل رجال القبائل الأدوات وجلود الحيوان، والمعلومات عن الأماكن التي شوهد فيها الماموث الكثيف الصوف، والإشاعات حول رجال القبائل الآخرين، كذلك كان الألوف من العلماء من جميع أرجاء البلاد ومن خارجها يتوافدون إلى اجتماع العلوم العصبية في المدينة التي يعقد فيها تلك السنة. (وهم يتجمعون الآن أكثر من أي وقت مضى. حضر اجتماع سنة 1999 أكثر من 24،000 مشارك ـ في حين كان العدد سنة 1986 10،471). شهر وراء شهر، يشحذ العلماء معطياتهم استعداداً لمسابقة تقاذف المعلومات الجديدة بينهم. كان رؤساء المختبرات يحضرون بفخر الشبان في مخابرهم، أمهر رجال القبائل،

وعندما تبدأ المنافسة، واتباعاً للطقوس التقليدية، كان الزعماء كثيراً ما يتنحون جانباً باحتشام، معطين المجال لأعضاء فريقهم الذين أتموا الدكتوراه أو اليافعين لأن يقدموا المعطيات القوية ويظهروا رجولتهم، أو في حالات نادرة أنوثتهم. لأنه في ذلك الوقت، كانت النساء أقل ويظهرن على فترات متباعدة في تلك اللقاءات، مما يعكس قلة وصولهن لرئاسة الأقسام أو قبولهن في حلقات المختبرات النارية. (تدل إحصائية غير رسمية أنه في سنة 1982 كانت نسبة حضور النساء 20 في المئة، وفي سنة 1995 30 في المئة).

كانت أفضل اللآلئ تخبأ لاجتماع العلوم العصبية. هنالك كانت المختبرات تظهر أبهر الأدلة وأكثر المفاجآت سرية. كلما كانت المعطيات المصطادة أكثر زلزلة وغير قابلة للجدل، كلما ازداد الاحترام وحقوق الافتخار التي يكتسبها المختبر، خاصة إذا كان قد قدم خلاصة عن الموجودات قبل عدة أشهر، مثبتاً أنه قد طعن صيده قبل أي شخص آخر. وكما كانت الشهرة تصنع في اجتماع العلوم العصبية، فقد كان من الممكن أن تتحطم هنالك أيضاً. إذا لم يصدق أحد المواد المقدمة، فإن ذلك قد يقوض مكانة المختبر وأهلية الصيادين فيه، مما يقلل من احتمالات المنح المالية والنشر في المجلات العلمية في المستقبل. كان الاجتماع السنوي أيضاً هو المكان الذي قد يجتمع فيه أحياناً رجال القبائل اليافعين، أعضاء المختبرات

الحائزين على الدكتوراه، مع مستقبلهم ويخطبون لمختبرات أخرى، مما يقلل من فرص التزاوج الانطوائي في نفس المختبر ويضمن أن الحقل العلمي يستمر صحيحاً ومنتجاً.

بما أن علم الوراثيات الجزيئي كان جديداً، فقد كان يدعى عدد قليل فقط في ذلك الوقت لعرض دراساتهم. وكان معظم الذين يدعون يعطون تقارير وصفية عن الجينات التي تفعّلت لإنتاج البروتينات في مناطق مختلفة من الدماغ لصنع البروتينات. كنت قد أحضرت بعض الصور الشعاعية الذاتية التي تظهر المرشحين لأن يكونوا جينات النشواني، آملاً أن أجد بعض الفراغ لكي أكمل تقييمي البصري. كان من بينها النسيلة التي كنت مستعداً لأن أراهن أنها الجينة، مع أنها كانت تحتاج إلى تحديد تسلسل الأسس المؤكد من قبل بول وتكنز. في كل مكان كنت أذهب إليه كنت أحمل حقيبتي تحت إبطي كما لو كنت أحمي المعطيات مما كنت أخاف منه أكثر ما أخاف: أن يقدم شخص آخر الدليل على أنه قد أمسك الجينة. ولكن لم يكن هناك برنامج للتكلم عن الموضوع. ربما سنستطيع أن نربح المنافسة.

بعد أن مضى نصف المؤتمر، أعلن رئيس منتدى أبحاث ألزهايمر أن شخصاً اسمه ديمتري غولدجابر من المؤسسة الوطنية للصحة سوف يقدم محاضرة غير مبرمجة عن تطور حديث مهم. اجتذبت الجلسة عدداً كبيراً من الحضور حتى أنني

وقد وصلت متأخراً شعرة واحدة وجدت بالكاد مكاناً أقف فيه. قدم غولدجابر ـ كان يعمل في مختبرات عالم الفيروسات المحترم الحائز على جائزة نوبل كارليتون غاجدوسيك ـ ووقف على المنصة رجل ضخم شعره مشوب باللون الرمادي. كانت كلماته تطن بلكنة قوية، واتجه مباشرة نحو صلب الموضوع: لقد عزل فريقه قطعة من جينة بروتين ألزهايمر النشواني، كانت على الصبغي 21، وهاكم الدليل من تسلسل أسس الـ د.ن.أ. صعقت الأخبار كل من كان في الغرفة. خلال كلمته القصيرة، لم يتحرك أحد ولم يسعل أحد ولم يعطس أحد. أعطى غلودجابر مزيداً من الوصف، ثم نزل عن المنصة، في الوقت الذي ضجت فيه القاعة بالأصوات. لم يكن أحد يصدق ما جرى، خاصة أنا. أثارتني كلمات غولدجابر كما أثارت كل شخص آخر، ولكن في نفس الوقت لم أكن أصدق كيف استطاع هذا اللاعب غير المعروف أن يسرق الاستعراض وأن يحصل على حقوق الفخار الأولى بأقل من خمس دقائق!

كما يذكر كيفن كينسيلا فإن «المشهد كان رائعاً. كانت أول حادثة بذر في الحقل توحد فيها علم التشريح المرضي مع علم الوراثة». كان كينسيلا، وهو رأسمالي مغامر منح العقل، والقوام الطويل الوسيم، والشخصية المفتوحة الكريمة، ناهيك عن الرغبة في أن يبدأ شركة تقنية حيوية، قد أسس لتوه شركة أثينا للعلوم العصبية في منطقة خليج كاليفورنيا مخصصة فقط

لمتابعة الأدوية والطرق التشخيصية لداء ألزهايمر. حيث كان مثلنا جميعاً مندهشاً من كشف غولدجابر، فقد قرر في رحلة العودة إلى سان دييغو أن يتصل بالمحرر الطبي لصحيفة منبر اتحاد سان دييغو ويشاركه النبأ. «كانت تلك الأيام الأولى للتلفون الجوي، وكان باهظ التكاليف وصعب الاستعمال، وصلوني به، ولكن الشخص على الطرف الآخر من الخط لم يظهر أي حماس. لم يكن لديه أدنى فكرة عن أهمية هذا الاكتشاف. يدلك هذا على عقلية هذا الشخص، ولكنه يدلك أيضاً على قلة تقدير ما يمكن أن تعنية الوراثيات لمستقبل الطب في ذلك الزمن».

بحماس شديد، وقد كنت ما أزال يافعاً في الثامنة والعشرين، اقتربت من غولدجابر بعد الإعلان عن النبأ. كان الناس ملتصقين به كالذباب، كلهم يريد أن يعرف المزيد عن نسيلته. وبصراحة تامة أخبرته عن أخبار عمل فريقي. أخبرته بأنه كان لدينا معطيات، مع أنها ظرفية، تدل على أننا أيضاً قد اصطدنا جينة النشواني. وباستعمال العائلات التي جمعها مشفى ماساتشوستس العام وخارطة الصبغي 21، فإننا سنختبر قريباً ما إذا كانت جينتنا المرشحة هي المجرم الأساسي في داء ألزهايمر العائلي، وهو الشكل الموروث. دعاني غولدجابر إلى مختبره في المؤسسة القومية للصحة لمناقشة العمل أكثر واتجهنا نحو قطارالأنفاق.

كان غولدجابر قد ولد في لاتفيا، ودرس علم الأحياء الجزيئي والفيزياء في مؤسسة لينينغراد التكنولوجية قبل أن يرحل إلى الولايات المتحدة الأمريكية سنة 1980 وينضم إلى مختبر كارليتون غاجدوسيك في المؤسسة القومية للصحة. أما غاجدوسيك، وهو خريج جامعة هارفارد، فقد كان انفعالياً وثرثاراً جداً، فقد حصل على مكانة شبه خرافية بسبب اكتشافه أن داء كورو، وهو مرض يلتهم النسج الدماغية، ينتقل بعامل معد وينشأ، كما لوحظ في قبيلة في منطقة غينيا الجديدة، عن عادة تناول دماغ الميت. بسبب غزوه مجاهيل كورو واضطرابات الدماغ الأخرى، منح جائزة نوبل سنة 1976. صنف ستانلي بروسينير داء كورو فيما بعد ضمن الأمراض الإسفنجية التي تعزى إلى البريونات ـ بروتينات خاصة معدية.

عرفني غولدجابر، في مختبر غاجدوسيك، على عالم وراثيات بشرية في فريقه ـ ويسلي مك برايد ـ وقارنا معاً الصور الشعاعية الذاتية من مختبراتنا. كانت قطع الـ د.ن.أ التي ظهرت في أفلام كل من المختبرين تظهر نفس الجينة تماماً! من يدري، ربما كنا نحملق في سبب داء ألزهايمر الوراثي. على الرغم من عدم إمكانية العثور على طفرة في جينة النشواني، لكن كان من الممكن تخيل أن هناك طفرة تصنع بروتيناً غريباً يتراكم بشكل شيطاني في الدماغ. لو أراد فريق غاجدوسيك ـ غولدجابر أن يستقصي ما إذا كانت الجينة تحوي على طفرة فإنه لم يكن

يمتلك الوسائل المباشرة الممكنة، حيث كان يعوزه الـ د.ن.أ اللازم المجمع من العائلات المصابة. في حين كنت ونيف نمتلك مدخلاً لعائلات مشفى ماساتشوستس العام بسبب التعاون مع مختبر غوسيلا.

بينما كان غولدجابر يكلف نفسه عناء إخراج الأنبوب الحاوي على التسلسل الذي حصل عليه الفريق لجينة النشواني من البراد، اقترح علي اقتراحاً. لماذا لا آخذ هذه النسيلة معي إلى بوسطن، وباستعمال الخطوط الخلوية للعائلات المصابة بألزهايمر الموجودة في مشفى ماساتشوستس العام يمكننا معاً أن نقوم بالاختبارات اللازمة لمعرفة ما إذا كان نمط معين من الجينة يتوارث عند أولئك المصابين بالمرض. إذا وجد مثل ذلك النمط، فلا بد أنه يحمل طفرة. كان ممكن للتعاون أن يكون جميلاً، ولكن لم يكن له أي معنى بالنسبة لي لأن مجموعتنا في بوسطن تملك نسيلتنا الخاصة مسبقاً. عندما خرجنا بعد ذلك إلى حيث كانت سيارة الأجرة تنتظر لتأخذني إلى المطار، كان غولدجابر لا يزال يحمل الأنبوب في يده. قال لي وهو يعطيني الأنبوب: لا ألزمك بأي التزام. لكنني أحسست في ضميري بأنني ملتزم، وطوال الطريق كنت على وشك أن ألقي الأنبوب في حاوية القمامة. أحسست أنني بقبوله ارتكبت خطأً سياسياً فادحاً.

في محادثات هاتفية متكررة مع غولدجابر في الأسابيع التي

تلت، بقيت أشرح له بأنه طالما لدينا أصلاً الجينة، فإن فريقنا لا يعتقد أن التعاون ممكن. كان بول وتكنز قد أكمل تحديد تسلسل أفضل مرشحينا ـ والذي كان طوله 1،100 أساس ـ وأكد كيميائياً أنه قطعة من الجينة التي ترمز للنشواني. مضى عدد من الأشهر. بعد ذلك، وحوالي الوقت الذي كانت تنشر فيه مقالتنا ومقالة المؤسسة القومية للصحة عن الموجودات الجينية، بدأت أسمع من الزملاء الآخرين أشياء مزعجة. كان فريق المؤسسة القومية للصحة ينشر الأخبار بأنه أعطى فريقنا في بوسطن مسبره من جينة النشواني ـ العواقب الوخيمة لذلك في الحقل العلمي هو أننا لم نجد الجينة بأنفسنا. وأقل ما يقال هو أنني صعقت صعقاً. بالنظر إلى الوراء، أدركت أنني كنت ساذجاً بالتفكير بأنه بمقارنة نتائجنا مع نتائج غولدجابر، فإنني لن أقع في ورطة ما.

كان الأمل بأن الفائز الكبير في اكتشاف جينة النشواني سيكون المرضى الذين يعانون منه. حتى الآن، على الأقل، انتزعت الجينة المرتبطة بالنشواني من نوع ألزهايمر، وذلك بشكل مقنع. علم بعد ذلك بقليل أن فريقين آخرين حصلا أيضاً على جينة ـ تعاون بين مختبرات كولن ماسترز في أستراليا وكونراد بيروثر وبينو مولر ـ هيل في ألمانيا إضافة إلى فريق هنري فيسنيفسكي، ونيكولاوس روباكيز، وآخرين في مؤسسة الأبحاث الأساسية في جزيرة ستاتن. كانت التقارير الأربعة ستنشر في وقت مبكر من سنة 1987، مع استحقاق التعاون

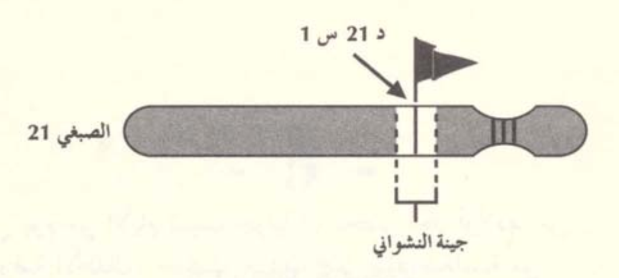
الألماني الأسترالي لتقدير خاص. كان الكاتب الأساسي وطالب التخرج جي كانغ قد حدد تسلسل كامل الجينة ـ حوالي 3,200 زوج من الأسس ـ بينما البقية منا قد حددت فقط جزءاً منه.

كان زمن ولادة حقل جديد من وراثية ألزهايمر قد جاء. حصلنا على جينة يشكك مظهرها في أنها المجرم ـ الجينة المرشحة. كان يواجهنا بشكل صارخ دليل على مسلك مرَضي، من الجينة إلى البروتين إلى قطعة من البروتين إلى التراكم الغزير البائس للويحات النشواني في الدماغ. ولكن ضع في ذهنك أنه لم يستطع أحد بعد أن يحدد عيباً في جينة النشواني، عيباً يمكنه أن يفسر تراكم النشواني غير القابل للانحلال ووراثية داء ألزهايمر. لم نكن نعلم حتى ما إذا كان تراكم النشواني يفسر موت العصبونات. كان لدينا سلاح جريمة، ولكن لا دليل على أنه قد أطلق.

انتشرت التوقعات في المختبرات في شرق البلاد وغربها بأن طفرة ما، أو عدة طفرات، في الجينة المكتشفة حديثاً قد تكون السبب في داء ألزهايمر. قمنا أنا ونيف، كما فعلت المجموعات الأخرى، بالمهمة الروتينينة البغيضة بالتأكد من أن الجينة كانت فعالة في الدماغ. أظهرت اختبارات نيف الدقيقة على الـ ر.ن.أ أنه كان فعلاً كذلك. اكتشفنا في طريقنا ـ وكنا أول فريق يكتشف ذلك ـ أن الجينة كانت تعبر عن نفسها أيضاً في الكبد، والقلب، والعضلات، والكلية، والكثير من أنواع الخلايا الأخرى، مما

يدل على أنه في حالتها الطبيعية لابد أنها تقوم بدور مهم في كامل الجسم. ولكن إذا صح ذلك، لماذا تراكم ببتيدها وتكتل فقط في الدماغ؟ قبل أن ننشر تقريرنا عن جينتنا، كنا أيضاً نحاول أن نكتشف بدقة أين تتوضع الجينة على الصبغي 21 بتمرير الجينة مقابل الواسمات على خارطة الصبغي 21.

حوالي يوم الشكر، جاءت أخبار بهيجة من بيتر هيسلوب في مشفى ماساتشوستس العام. بعد مسح كامل الصبغي 21، التقط هو ومحلل الجينات جوناثان هاينز دليلاً على عيب جيني في عائلات مشفى ماساتشوستس العام، خاصة في العائلة الإيطالية. لم يكن الارتباط قوياً جداً، ولكنها كانت أول مرة على الإطلاق يشير فيها تحليل الـد.ن.أ عائلة مصابة بألزهايمر على وجود عيب جيني مترافق مع داء ألزهايمر. كان ذلك في حد ذاته أمراً هائلاً. يكمن الخلل المجهول في منطقة الواسم د21س1، أول واسم عزلناه أنا وبول وتكنز ووضعناه على خارطتنا للصبغي 21. بإزالة جميع العوائق واستعمال مسابر د21س1 وخارطة الصبغي 21، بدأت بالبحث لمعرفة ما إذا كانت جينة النشواني تتوضع في أي مكان قريباً من د21س1. إذا كان الأمر كذلك، فإن العيب الذي التقطه هيسلوب قد يكون متوضعاً على جينة النشواني. إذاً، قد يكمن الجواب على ألزهايمر فعلاً في جينة النشواني. مع مزيد من السبر، قد يكون واحد من أعظم الشرور التي تعرض لها البشر على وشك أن يحاصر.



الشكل 4.4 المكان التقريبي لجينة النشواني بالنسبة لواسم د21س1.
رسم: روبرت د. موار.

قبل أعياد الميلاد، حصلنا على مؤشر على معطيات إيجابية بأنه ـ نعم ـ فإن جبنة النشواني تتوضع قريباً من د21س1. وحيث أنني كنت على وشك الوصول إلى اكتشاف رائع، فقد ضاعفت جهودي. بقيت في ليلة عيد الميلاد وليلة رأس السنة في المختبر حتى بعد منتصف الليل، أطبق لطخ سثيرن للحصول على قراءة أفضل لموضع الجينة على الصبغي. لم يسعد غيابي من المنزل زوجتي، وبدأ الصدع يتسلل إلى زواجنا. كان الحق حقاً، أن المختبر يستحوذ على معظم اهتمامي.

وأخيراً اكتملت الخارطة: جلست الجينة متناظرة في نفس المنطقة التي حصل فيها هيسلوب على مؤشر الخلل. ويمكن أن نتخيل، بأنه على طول الرواق الطويل من الأسس كان يقبع الخلل المميت. لكنني لم أقدر على نزع الصورة المزعجة من ذهني ـ منظر كرة البيسبول وهي تنقلت بين رجلي بين بكنر إلى يمين الحقل. ماذا كان ذلك يعني بالنسبة إلى أبحاثنا؟ ماذا كانت تنذر بالنسبة لجينة النشواني والرابطة الظاهرية على الصبغي 21؟

في يوم من الأيام نسيت جوليا أن تحضر أحد أولادها من روضة الأطفال. جلست جولي، التي تبلغ الخامسة من عمرها، وهي ترتدي معطفها وقبعتها، تنتظر وتنتظر أمها على باب المدرسة، لكن أمها لم تأت. كانت هفوات جوليا تصبح أكثر فأكثر صراحة. على الرغم من أنها كانت قد غرست في أولادها أن كل قرش يساوي ذهباً، بدأت تفقد شيكات راتب زوجها قبل أن تضعها في المصرف. بعد أن خرجت إلى البقالية بعد ظهر يوم من الأيام، أخفقت في العودة إلى المنزل لتطهو العشاء، وعندما عادت، لم تتذكر أين كانت. في الصباح، كانت تعاني من مصاعب في تركيب آلة صنع القهوة، وهو أمر قامت به آلاف المرات من قبل. عندما كانت تذهب لترتب الطاولة، كانت تفتح درجاً عقب درج قبل أن تجد آنية المائدة الفضية. الأكثر إثارة للقلق أنها بدأت تهمل الصغار ـ من تبديل حفائضهم إلى إطعامهم. من قبل، كانت تأتي إلى غرفهم قبل النوم دائماً أبداً لتستمع إلى دعائهم. الآن لا تأتي كثيراً. لم تعد العائلة تمازحها حول نسيانها. ما الذي كان يحصل لأمهم؟ أين ذهبت ابتسامتها، ونشاطها، وتفاؤلها وما كان عماد الأسرة من قبل؟ لماذا كانت تتجهم فجأة وتجيش بالبكاء؟ هل تعبت منهم جميعاً؟ هل السبب شيء ما قاموا به؟ لم تقدم لهم أي تفسير.

- 5 -

الجينة الغريبة

كان الحارس ينظر إليها طوال الوقت، في البداية عبر المنظار، ثم عبر المجهر، ثم عبر منظار الأوبرا. أخيراً قال، أنت تمشين في الطريق الخاطئ!.

- لويس كارول، عبر الزجاج المشاهد

كان من السهل أن تتوقع أن الأخبار التي برمج لها لأن تنشر في أواخر شهر شباط/ فبراير سوف تسبب انفجاراً صغيراً في الحقل العلمي، ووسائل الإعلام، والرأي العام. كانت مجلة العلوم قد قبلت مقالتي أنا ونيف التي نصف فيها عزلنا لجينة النشواني، وكان من المفترض أن تنشر مع إنجاز فريق غولدجابر في المؤسسة القومية للصحة في عدد شباط/ فبراير 20 من المجلة. كانت اختباراتنا قد مضت فقط إلى حد اصطياد الجينة ووضعها على خُارطة الصبغي 21، بدون النظر في الطفرة عليها. ولكن كان قد تعين في العدد نفسه من مجلة العلوم نشر تقرير بيتر

هيسلوب ـ والذي فيه جيم غوسيلا هو الكاتب الأعلى ـ عن خلل غير محدد في ألزهايمر يتوضع في منطقة جينة النشواني، والذي كان سيثير الشكوك بأن الخلل قد حصل في تلك الجينة. سيكون التفسير أنيقاً ـ بأن جينة بروتين نشواني طافرة أدت إلى المرض بسبب رمي الكثير من البروتين في الدماغ.

بسبب الخارطة، والمسابر، واللطاخات التي صنعتها سابقاً، كنت الكاتب الثاني في مقالة هيسلوب ـ غوسيلا. كان العيب على الصبغي 21 الذي تشير إليه، والمعقول أنه مختبئ في جينة النشواني، منطقياً علمياً، ولكن كان هناك أمر غريب ما. لم يظهر سبري سنة 1984 ل د.ن.ا الكنديين أي مؤشر على العيب في أي مكان من الصبغي 21. لكن ربما تكون اختباراتي قد أغفلت شيئاً ما. كان هناك طريقة واحدة للحصول على قراءة أكيدة للجينة ـ استعمال انحراف في الجينة كواسم والقيام باختبارات الارتباط الجيني على عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع. مهما كلف الأمر، كنت أريد أن أعطي الجواب بأسرع ما يمكن. كان من المحبط عدم معرفة ما إذا كانت الجينة هي المحرض للمرض كما تبدو عليه.

لذلك في أوائل كانون الثاني/يناير ذهبت إلى مختبر غوسيلا بهدف الغوص في «كومة اللطخ القديمة» كما كنا نسميها. كانت هذه مخزونة على رف فوق إحدى طاولات الاختبار، وقد جمعت في علبة كرتون كبيرة بيضاء مليئة

بمرشحات لطخ سثيرن النايلونية التي ثبت فيها د.ن.أ العائلات الأربع. (كانت العلبة منفوخة بشكل كبير إلى حد أننا أعدنا تسميتها «الكومة المنفوخة القديمة»). إن إعادة سبر الـ د.ن.أ المثبت على المرشحات سوف يكشف براءة أو ذنب جينة النشواني. كان غوسيلا يطلق علي أحياناً اسم «العميل الحر»، بسبب الطريقة التي كنت أجري فيها بين المختبر في مشفى الأطفال، وهو المكان المخصص لعملي الدراسي التخرجي، ومختبر غوسيلا في مشفى ماساتشوستس العام، حيث كنت أعود دائماً للحصول على الكواشف والنصيحة، مقيماً علاقة إجبارية بين المختبرين. كان ذلك اللقب صحيحاً، حيث جمعت مرشحات كافية من كومة اللطاخات القديمة وكذلك من بيتر هيسلوب تسمح بمسح سريع لجينة النشواني.

انتهت اختباراتي على الأسر الكندية، والروسية، والألمانية، والإيطالية في منتصف كانون الثاني/يناير، وكل ما حصلت عليه كان نتائج سلبية بشكل مطلق. كنت قد تأملت ـ تأملاً شديداً في الواقع ـ بأن جينة النشواني قد تظهر طفرة في عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع تفسر المرض. لكن هذا الأمل تحطم تماماً الآن. عندما أخبرت غوسيلا وهيسلوب بذلك، بينما كانت الحاجة لا تزال تدعو إلى اختبارات أكثر شمولية وكان قد بدا أنه يمكن استبعاد وجود طفرة في العائلات الأربع، أذكر ارتكاس غوسيلا وقد أعادني إلى الصراط السوي

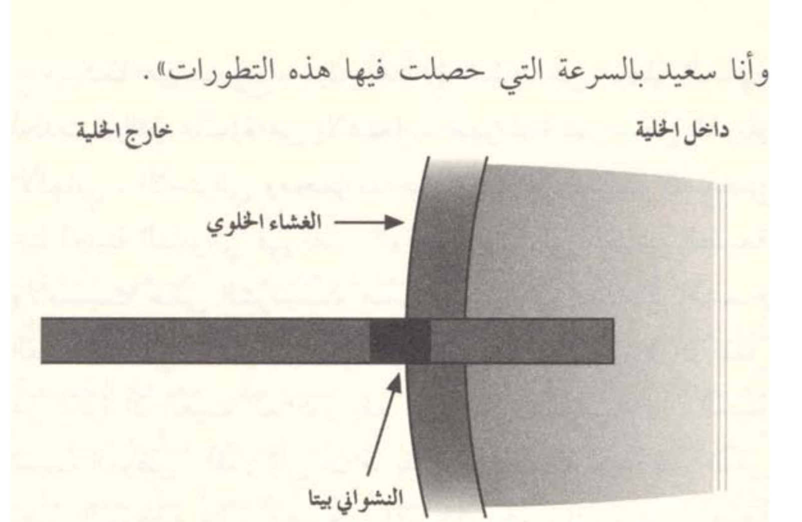
إلى حد بعيد. لم ينزعج أبداً. لم يقل سوى «لا تتزوج نظريتك، صاحبها فقط». جلس هيسلوب صامتاً. وكالعادة، لم أستطع أن أعرف ماذا يدور في خلده.

صدف مع نشر الوقائع عما شوهد على الصبغي 21، أن عقد مؤتمر صحفي في مشفى ماساتشوستس العام. تكوم رجال الصحافة في غرفة والكوت، حريصين على معرفة الحقيقة المجردة. هل تعني الموجودات التي ستظهر في الطبع قريباً بأن جينة نشواني معيبة هي التي تسبب داء ألزهايمر؟ هل نحن على شفا لحظة تاريخية في سجل التاريخ الطبي؟ جاوبنا أنا وغوسيلا وهيسلوب على الكمية الهائلة من الأسئلة بأفضل ما يمكننا. كان الموقف بالنسبة لي موقفاً غريباً أقع فيه. مع محاولة العلماء الجاهدة لإظهار الحقيقة، فإن تقاليد العلم وأخلاقياته كانت على النقيض تجبرنا على بعض الكذبات البيضاء. لم أكن أستطيع القول بأنني أملك دليلاً مبدئياً بأن الجينة التي يظن الجميع بأنها قد تحمل طفرة ألزهايمر كانت تبدو في الواقع سليمة من الطفرات في العائلات الأربع لأن المعطيات كانت تحتاج إلى مزيد من التأكيد. بالتالي، بذلت أقصى جهدي لأن أراوغ فيما يتعلق بإجرامية الجينة. كان بول وتكنز بين الجمهور، وأتذكره وهو يكشر قليلاً. كان يعلم الكلمة الأخيرة عن الجينة المصطادة؛ كان يعلم أنني كنت لا أستطيع الكلام وكم كنت مرتبكاً.

كما هو متوقع، فإن عدد 20 شباط من مجلة العلوم أحدث دوامة عالمية من الاهتمام. ظهرت التقارير من الفريق الألماني ـ الأسترالي ومجموعة جزيرة ستاتين لعزلهم المنفصل عنا لجينة النشواني في نفس الوقت تقريباً في مجلتي الطبيعة ولانسيت على الترتيب، مما أضاف من جيشان اهتمام الصحافة. في تعليق لوسائل الإعلام، حاول غوسيلا أن يقلل من فكرة أن العيب المذكور يقع في جينة النشواني، وأن الجينة تسبب المرض. أشار إلى أن ما يقارب خمسمئة جينة تقع ضمن نفس المنطقة على الصبغي 21. قد يكون أي منها موضعاً للعيب غير المحدد الذي ظهر في عائلات مشفى ماساتشوستس العام.

مع ذلك فإن الصحف الرئيسية أطلقت القصة بعناوين رئيسية تميل إلى أن تكون صارمة: «العلماء يحددون جينة ألزهايمر»؛ «إيجاد سبب داء ألزهايمر». في ضوء الأخبار، طلب مني أكثر من مصور صحفي أن أنظر في المجهر كما لو أنني كنت أنظر بأم عيني إلى جينة النشواني؛ كما لو أنه كان لدينا الدليل على أنها مذنبة، كما لو أن الجينات يمكن أن ترى بالمجهر. على الرغم من أنه لم يشارك في عزل الجينة، فقد ابتهج جورج غلينر من مختبره في لا جولا على التقدم في هذا الحقل. قال لصحيفة منبر اتحاد سان دييغو «هذه التقارير تؤكد تماماً ما كنا نتوقعه [من أن جينة النشواني تقع على الصبغي 21]

وأنا سعيد بالسرعة التي حصلت فيها هذه التطورات».



الشكل 1.5 البروتين الطليعي للنشواني بيتا وقطعته النشواني ـ بيتا التي تبرز من الخلية. رسم روبرت د. موار

في وقت قريب، في مسابقة لتسمية الجينات التي عقدت في مؤتمر المجين البشري في باريس، اقترحت بأنه توافقاً مع الاسم الذي أعطاه غلينر وونغ للقطعة التي استخرجوها من الدماغ ـ البروتين بيتا ـ فلماذا لا نسمي البروتين الأب الذي نشأت منه طليعة النشواني بيتا، حيث أن كان طليعة القطعة الصغيرة التي توضعت في اللويحات. تم تبني هذا الاسم لكل من الجينة والبروتين، مؤقتاً على الأقل. يطلق اليوم على كل من الجينة والبروتين: البروتين الطليعي للنشواني بيتا. أما القطعة من البروتين الطليعي للنشواني بيتا المنغمسة في اللويحات، فقد سميت بالاسم الرسمي المختصر النشواني ـ بيتا لفترة قصيرة من

الزمن، كان الحقل العلمي مهتاجاً حول إمكانية أن جبنة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المعيبة تحرض وراثة ألزهايمر. أما من ناحيتي فقد أحسست بتشوش شديد بشكل يائس. كان المنطق يقول بأن ذلك الشك صحيح. انظر إلى الكيفية التي تُخِم فيها النسيج الدماغي بالنشواني المشتق من البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وهنا ربط هيسلوب المرض لنفس المنطقة التي تقبع فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. مع ذلك فإن التحليل الأكمل لعائلات مشفى ماساتشوسيتس العام أظهرت أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لا تحوي أي طفرة، على الأقل ليس في هذه العائلات. وصلت دراسة مشتركة على عائلتين بلجيكيتين مصابتين بداء ألزهايمر المبكر البدء قام بها جون هاردي في لندن و كريستين فان بروكهوفن في بلجيكا إلى نفس النتيجة، حيث ظهر كل من تقريرنا وتقريرهم متتابعين في مجلة الطبيعة في وقت أبعد سنة 1987. كان عنواننا يقول «العيب الجيني في داء ألزهايمر العائلي ليس مرتبطاً بشدة بجينة النشواني بيتا». كنت مضطراً لأن أجادل بشأن هذا العنوان لأن المحررين في مجلة الطبيعة كانوا يريدون عنواناً أكثر تحريضاً وحسماً مثل: البروتين الطليعي للنشواني بيتا ليس جينة ألزهايمر. قلت لهم «إننا لا نعلم ذلك». «هناك عدد كبير من عائلات ألزهايمر الأخرى حول العالم التي لم تستبعد فيها جينة النشواني بالكلية بعد».

إذا لم تكن العائلات الأربع فيها أي طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كيف تجمع لديهم كمية كبيرة من النشواني الدماغي؟ ما الذي يجري هنا؟ من المحتمل جداً أن جينة أخرى، ولو على صبغي آخر، هي المعيبة وتعمل عملاً مشتركاً مع جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مجبرة إياها على إنتاج النشواني. تسقط شجرة على أخرى، فتسقط الثانية مسببة أذية كبيرة للممتلكات. (كان هناك شعور متنام بأن الأمراض الوراثية الأكثر تعقيداً قد تكون نتيجة لجينات متداخلة كثيرة عاملة ـ خامدة). لم يكن أحد مستعداً بعد لنفي تورط البروتين الطليعي للنشواني بيتا في داء ألزهايمر. كان هو على كل حال مصدر النشواني المنطلق في الدماغ.

في شهر آذار/مارس من سنة 1987، بعثت طريقة مختلفة تماماً يمكن أن تكون بها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تسبب ألزهايمر الحقل العلمي يطنطن من جديد. قبل عدة سنوات، اندفعت مريام شويبر، وهي عالمة كيمياء حيوية في جامعة بوسطن، لمحاولة سبر أغوار العلاقة الجزيئية بين داء ألزهايمر وتناذر داون. كانت تتساءل لماذا يحصل لدى المصابين بداون ليس فقط شكل دماغ ألزهايمر، ولكن أيضاً نمطه من الخرف في بعض الحالات ـ وهي ملاحظة لاحظها العلماء منذ وقت طويل في الأربعينيات. يمكن تمييز الخرف، الذي يحصل

مع مرور الوقت، عن التخلف العقلي، الذي يولد به المرء.

مازال الخلاف شديداً على درجة معاناة المصابين بتناذر داون بآثار ألزهايمر المسببة للخرف، كما يلاحظ تشارلز إيبشتاين، وهو عالم وراثيات جزيئية في جامعة كاليفورنيا في سان فرانسسكو ومرجع في تناذر داون. إن الفروق في الأسس التشخيصية تجعل من الصعب الوصول إلى أرقام دقيقة. يقول إيبستاين أنه «على الرغم من أن المصابين بتناذر داون يصابون في العقد الرابع بإمراضية ألزهايمر، فإن انتشار الخرف فيهم أقل بالتأكيد من الإمراضية. تدل المزيد من الدراسات أن انتشار الخرف في الأشخاص فوق الخمسين المصابين بتناذر داون هو من 40 إلى 50 في المئة»، فكرت شويبر بأنه إذا كان مرضى داون يصابون بألزهايمر، فإن ألزهايمر بنفس الشكل قد ينشأ من النسخة الزائدة من الصبغي 21. اخترعت طريقة لقياس الـ د.ن.أ، وأظهرت للملأ ما اعتقدت بأنه دليل دامغ: كان يبدو أن امتداداً صغيراً في أحد طرفي الصبغي 21 له ثلاث نسخ في مرضى ألزهايمر. ولكن عندما حاول علماء آخرون أن يعيدوا تجربتها، لم يستطع أحد منهم أن يجد ما وجدته.

الآن وقد كانت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تحمل جميع المؤشرات على أنها المتهم في داء ألزهايمر، قررت مجموعتان متعاونتان أن يستعيرا نظرية شويبر وأن تنظرا فيما إذا كانت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لها ثلاث نسخ في

المرضى. كان أحد العلماء هو زميلي ديمتري غولدجابر في المؤسسة القومية للصحة. منذ مناوشتنا السابقة، كنا نتصل ببعضنا من فترة إلى أخرى، وكان يبدو أن الأمور لا بأس بها بيننا. كان غولدجابر قد انضم إلى مختبر جين ـ موريس ديلابار في مشفى نيكر في باريس، وكما أذكر، فقد اتصل بي غولدجابر من باريس في يوم من الأيام ليشاركني الأخبار. كان لديهم دليل مؤكد من د.ن.أ الدماغ! لقد وجدوا تثليثاً في جزء من الصبغي 21 يحتوي على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. إذا صدقت هذه الملاحظات، فإن تثليثاً في الجينة يؤدي إلى داء ألزهايمر.

لكن معطياتهم التي جمعت من ثلاث حالات متفرقة من داء ألزهايمر سرعان ما تداعت. لم نستطع أنا وريتشيل نيف أن نحصل على نفس النتائج. لم يسعد غولدجابر بالنتائج السلبية التي أخبرته بها، حيث أن مقالته هو وديلابار عن تثليث الـ د.ن.أ في المرضى كانت على وشك أن تنشر في مجلة العلوم. عندما نشرت المقالة في آذار/ مارس 1987، سببت ضجة إعلامية: قد يكون سبب داء ألزهايمر جينة زائدة. ولكن في تشرين الثاني/ نوفمبر اللاحق، ظهرت مقالتي أنا ونيف، ثم مقالتي أنا وهيسلوب، ثم مقالة ثالثة لمارسيا بودليسني ودينيس سيلكوي على التتابع في مجلة العلوم، كلها تنقض نظرية التثليث. تبع ذلك في وسائل الإعلام: ألزهايمر لا يتسبب عن جينة زائدة.

إذاً في وقت قصير، عفا الزمن على عرضين محتملين للطريقة التي يمكن فيها لجينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أن تسبب داء ألزهايمر المبكر. لم يظهر في العائلات المفحوصة أن الجينة تحتوي على الطفرة المعنية. كما أن المرض لم يفسر بنسخة إضافية من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. مع ذلك، كنا أنا وريتشيل نيف في مختبر مشفى الأطفال متشبثين بالجينة المصطادة حديثاً ومنغمسين بالأبحاث التي قد تؤدي إلى كشف المزيد من ميزاتها.

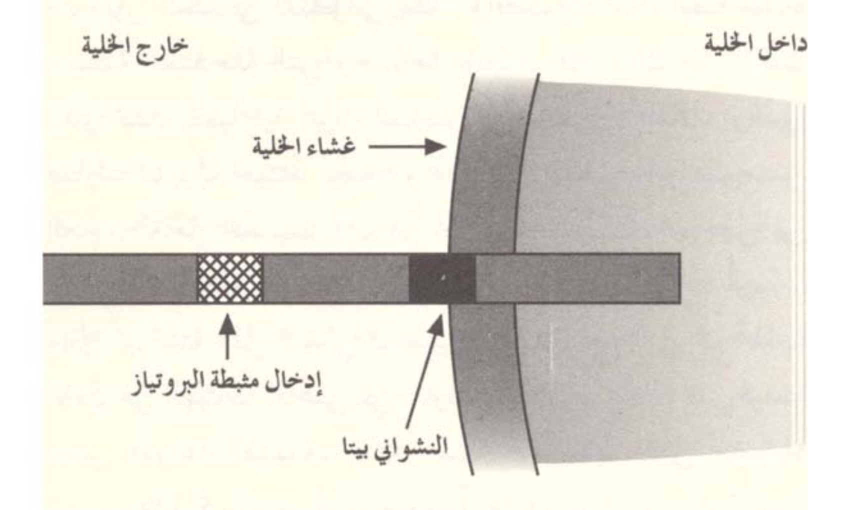
كان هدف أطروحتي للدكتوراه ـ تحديد البروتين الطليعي للنشواني بيتا و إظهار أنه مرتبط بداء ألزهايمر ـ يستلزم ذلك التركيز. كان يمكنني أن أتجاهل فكرة أن طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تسبب لوحدها المرض في عائلات مشفى ماساتشوستس العام. لكن استبعاد تلك النظرية كان يبدو أيضاً ذا قيمة. وأردت أن أستمر في التنقيب في الأحجية التي يقدمها البروتين الطليعي للنشواني بيتا، حيث أن الببتيد نشواني ـ بيتا ـ وهو مجرد جزء صغير من البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ كان في لب لويحات ألزهايمر الغزيرة. ربما كانت جينات أخرى وبروتيناتها تجبر جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا على تحرير تلك الكمية الكبيرة من النشواني ـ بيتا.

كانت هناك أشياء كثيرة تتعلق بقطعة النشواني ـ بيتا تتحدى الباحثين. كيف انتهى بها المطاف في اللويحات؟ هل تحررت

من عصبونات حية أم ميتة؟ شك الكثير من الباحثين في أن البروتيازات، وهي الخمائر التي تحطم البروتينات، كانت تحرر النشواني ـ بيتا من البروتين الأم. كان أهم الأسئلة على الإطلاق هو ما إذا كان النشواني ـ بيتا واللويحات التي تجمعت بها قد سببت موت وتحطم العصبونات.

أولاً فأول، حاولنا أنا وريتشيل نيف أن نحدد أياً من الخلايا كانت تصنع البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وعندما كان يعالج في الخلايا، أين كان ينتقل في الخلية. في بداية ربيع سنة 1987 ـ حوالي الوقت الذي كانت فيه نظرية التثليث تستجذب الاهتمام ـ بينما كنا نسبر الكثير من القطع من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أدركنا أن إحدى جينات البروتين الطليعي للنشواني بيتا المقتلعة التي كنا نراقبها كانت تمتلك تسلسلاً قصيراً زائداً من الـ د.ن.أ ملتصقاً في وسطها. من المحتمل جداً أن هذه القطعة المندخلة قد تكون تلوثاً تسبب عن إندخال حدث بسبب عمليات الهندسة الجينية المتبعة. لكن الاختبارات أظهرت أن القطعة كان جزءاً حقيقياً من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مع أنها لا توجد إلا أحياناً في البروتين الطليعي للنشواني بيتا الذي يصنعه الدماغ. كان ذلك الاكتشاف غير متوقع أبداً ومثيراً جداً ـ كما لو أنك اكتشفت فجأة غرفة في منزلك لم تكن تدري عنها شيئاً! ربما كان هذا التسلسل الغريب من الـ د.ن.أ، والذي كان كله مجرد 168 أساس طولاً ويرمز

فقط لـ 56 حمض أميني، سيلقي بعض الضوء على أحجية القص والتكتل - كيف قصت كسرة نشواني - بيتا متحررة من البروتين الأكبر، مما سمح لها بالتكتل ضمن التوضعات النشوانية.



الشكل 2.5 البروتين الطليعي للنشواني بيتا ومنطقة مثبط البروتياز الخاص بها.
رسم: روبرت د. موار

حيث أن جينة وبروتين البروتين الطليعي للنشواني بيتا كانا قد اكتشفا حديثاً، فقد كان الجميع يبحث عن أجوبة فورية. ربما نكون قد تعثرنا بجواب.

كانت أندي مك كلاتشي، وهي فنية في مختبر جيم غوسيلا، والتي كانت محترفة في فن تحديد تسلسل الـ د.ن.أ يدوياً، تساعدنا أنا وريتشيل نيف في تحديد تسلسل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وافقت أن تفك أيضاً شفرة القطعة المندخلة التي وجدناها حديثاً. كان ذلك هو الوقت الذي كنت أتهيأ فيه لترك المختبر في مشفى الأطفال، والذي صارت مديرته حينئذ نيف، وأعود إلى مشفى ماساتشوستس العام. العامل المسبب كان هو أن ديفيد كيرنيت، موجهي في دورتي التعليمية، كان سينتقل إلى جامعة ميشيغان في أن أربور. وافق كيرنيت على انتقالي لمختبر غوسيلا، مع أنني لم أطلب الإذن من الهيئات الأعلى في هارفارد. أعترف بأنني قد خرقت بعض القواعد القديمة. خلال الستة عشر شهراً التي أمضيتها تحت رعاية كيرنيت، كنت منغمساً إما في عزل أو دراسة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا واستطعت أن أتجنب الدورة الكاملة من التناوب على المختبرات التي يجب على طلاب التخرج أن يقوموا بها عادة. والآن أعود قافزاً إلى المختبر الذي عملت به. حيث أنني كنت واثقاً من أنني سأحصل على موافقة رسمية، طلبت من غوسيلا أن يستلم مهمة توجيهي وأن يكون مسؤولاً عن أطروحتي.

عندما عدت إلى مختبر غوسيلا في ربيع سنة 1987، كنت أحس بشعور جميل في العودة إلى وطني في خضم الأمور.

كان غوسيلا، بالتعاون مع جون غرودون، مدير وحدة الذاكرة واضطراباتها في مشفى ماساتشوستس العام، قد حصل على المزيد من عائلات ألزهايمر للتحليل، عدا عن عينات الـ د.ن.أ المتعلقة بطيف أوسع من الأمراض العصبية الموروثة. بوجود أكثر من 10،000 خط خلوي مخزونة في مجمدة النتروجين السائل، كان مختبر غوسيلا للمورثات العصبية على وشك أن يتوسع ليصبح «وحدة الوراثيات العصبية الجزيئية»، وقد قطع شوطاً طويلاً لأن يصبح أحد أكثر مراكز الأبحاث الوراثية البشرية نشاطاً في البلاد. الغريب أنه حتى مع وجود جيش من العلماء على المستوى العالمي يلاحقون جينة هنتنغتون على الصبغي 4 فإنها لم تتحدد ولم تتعين، مما كان يسبب خيبة عامة.

في ذلك الصيف، بينما كانت أندي مك كلاتشي قد بدأت بفك شفرة القطعة الغريبة المندخلة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا سافرت إلى باريس لحضور مؤتمر عن المجين البشري. منذ أن عزلنا أنا وريتشيل نيف جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كانت الدعوات لحضور الاجتماعات ومناقشة أية معلومات معروفة عن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تتوارد من قارات مختلفة. العجيب هو أنني كنت دائماً أحلم وأنا في أيام العزف في الفرقة الموسيقية بأن أسافر إلى الشواطئ البعيدة، والآن هذه المهنة الجديدة تسمح بأن يتحقق ذلك الحلم.

المدهش أن تتبع العلم كان مماثلاً لعزف الموسيقى كما كنت اكتشف. خلف أبواب مغلقة، تنتج المعلومات نابعة من الإبداع الذاتي. في رحلاتي، وأنا أقف على منصة جديدة وراء أخرى، بدلاً من أن أعزف مجموعة معينة من الأغاني أمام جمهور صاخب، كنت أجد نفسي أقدم مجموعة من الصور المعروضة على الشاشة لجمهور أهدأ بكثير ولكنه ليس أقل نشوة. وبما أن المسرح كان مكاناً مألوفاً بالنسبة لي، فإن العرض العلمي أمام جمهور كبير لم يكن صعباً؛ لم أكن خجولاً البتة. كان من المريح ألا أقلق إذا لم ينهض الجمهور للرقص ـ كان ذلك دائماً مصدر قلق بالنسبة لي ولزملائي في الفرقة الموسيقية. ولكنني كنت أقلق إذا لم ينتج كلامي عقب انتهائه سوى صمت مطلق بدون أن يسأل أي سؤال. قد يكون ذلك إشارة إلى أن المعطيات لم تفهم، أو الأسوأ من ذلك أنها فهمت ولكنها اعتبرت سخيفة. من ناحية أخرى، فإن الحديث المفيد الذي مضمونه نقي كالكريستال لا يثير إلا القليل من النقاش أو لا نقاش على الإطلاق.

كان جيم غوسيلا قد عبر المحيط الأطلسي لنفس الاجتماع في باريس، وبعد ظهر أحد الأيام، بينما كان كلانا قد خرج من المؤتمر ليتمشى على ضفاف السين، اجتمعنا ببعضنا صدفة.

سألت غوسيلا «إذاً، هل أنهت أندي تحديد تسلسل البروتين الطليعي للنشواني بيتا؟». كنا قد قررنا أن نعبر الجسر

التالي ونتابع على الضفة اليسرى لزيارة متحف أورساي والقطع الفنية الانطباعية.

أجاب غوسيلا «نعم لقد أنهته، وحصلت على شيء ما»، بنوع من الذهول. حسب معرفتي بأن ذلك الدماغ يمكن أن يشرد بأي اتجاه، توقعت منه أن يغير الموضوع وأن يبدأ بالحديث عن شيء تافه غامض له علاقة بالثورة الفرنسية.

«على ماذا حصلت إذاً؟»

«آه، مجرد بعض التسلسل الغريب».

بدأت بهز كتفي، غير مستبعد بالكلية فكرة أن ألقيه في السين لكونه متمرداً بهذا الشكل. «هل تحرت المعطيات؟ هل كان التسلسل يتوافق مع أي شيء؟».

حالما تحدد تسلسل ما قد يشكل جينة مكتشفة جديدة أو بروتيناً مكتشفاً جديداً، أو قطعة من أي منهما، فإن الروتين المعتاد هو أن تطبع التسلسل في ملف كومبيوتر وتدخله في بنك الجينات، وهو مجموعة عملاقة من المعطيات المخزونة في المركز القومي للمعلومات التكنولوجية الحيوية، وهو فرع من المؤسسة القومية للصحة. يمكن لذلك أن يخبرك ما إذا كان هناك أي تماثل بين تسلسلك وبين قائمة ضخمة من التسلسلات المسجلة سابقاً. تأسس بنك الجينات في بداية الثمانينيات ويتبادل المعلومات يومياً مع بنكين مماثلين في أوروبا واليابان،

تحتوي سراديب بنك الجينات الألكترونية بشكل أساسي على كل قطعة من الـ د.ن.أ تقريباً وكل امتداد من الحموض الأمينية استخلصها العلماء حتى اليوم من نماذج الحياة الأساسية الثلاثة على الأرض: البدائيات (عضويات قديمة تشبه الجراثيم والتي تقطن في الأماكن شديدة الحرارة، مثل المياه الحارة في الفوهات البركانية)؛ والجراثيم (البروكاريا)؛ واليوكاريا (العضويات التي تحتوي خلاياها على نوى، من الخمائر إلى البشر). لذلك، إذا أظهر بنك الجينات د.ن.أ أو بروتيناً يطابق تسلسلك، أو حتى تطابقاً جزئياً، فإن ذلك يمكن أن يخبرك الكثير عن التاريخ التطوري لقطعتك المكتشفة، ووظيفتها، وحتى موقعها في المجين.

عندما وجد البروتين الطليعي للنشواني بيتا في خريف سنة 1986، لم يتوافق مع تسلسل أي شيء من المعطيات المخزونة. ولكن في السنين التي تبعت، مع إضافة المزيد من التسلسلات لبنك الجينات، رأينا أنه يوجد مماثلات لجينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الأنواع الحيوانية وعلى طول السلم التخلقي، ما عدا الخمائر والجراثيم. حتى ذبابة الفواكه والديدان الشريطية تمتلك جينات تشبه جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما يدل على أن الأنواع على الأرض قد نشأت من سلف كل الأسلاف ـ ذرة من مكروب ـ حفظ الجزيئ الشبيه بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا في معظم الأنواع لأنه ربما كان مرتبطاً

بعملية مهمة في الحياة. توجد حالياً قائمة بحوالي 5 ملايين تسلسل من الـ د.ن.أ حصل عليها من حوالي 41،000 نوع حيواني ـ والتسلسل البروتيني الموافق جزء متضمن في كل جدول. تشتمل هذه، كما هو صحيح اليوم حتى، على عدد أكبر من قطع من الجينات بالمقارنة مع الجينات الكاملة.

في حالة القطعة الصغيرة المندخلة في البروتين الطليعي للنشواني بيتا، اقترحت أنه بما أنها كانت توجد أحياناً فقط في البروتين الطليعي للنشواني بيتا الموجود في الدماغ، فلابد أن لها عمل محدد جداً، قد يلقي تسلسل مماثل في بنك الجينات الضوء عليه.

«إذاً ماذا وجدت أندي؟ هل وافقت القطعة المندخلة أي شيء؟».

أجاب غوسيلا: «وافقت بروتين بقرة أو شيئاً من هذا القبيل».

«بقرة؟»

«نعم، وافقت مجموعة من مثبطات البروتياز، بعضها من البقر، وبعضها من الأفاعي».

«مثبطات البروتياز» لم أستطع أن أصدق كم كان غوسيلا

جامداً وهو يخبرني بذلك. مهما كان، فإن أكثر ما كان يعذب ويحير في البروتين الطليعي للنشواني بيتا هو، ما الذي يقص النشواني ـ بيتا من بروتينه الكبير؟ ما الذي أطلقه حراً ليحتشد في اللويحات؟ كان يعتقد أن الجواب هو بروتياز، نوع من الأنزيمات التي تقص البروتينات الأخرى مثلما تقص الأنزيمات المقيدة الـ د.ن.أ. (البروتياز هو ببساطة أنزيم خاص، والأنزيم هو بروتين خاص). أما مثبط البروتياز، فهو على العكس يثبط الفعل القاطع للبروتياز. إذا احتوت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا على مثبط بروتياز، فقد يكون ذلك أمراً جيداً أو أمراً سيئاً. في الناحية الجيدة، قد تكون تثبط البروتياز التي تحرر النشواني بيتا المشكل للبروتين النشواني. في الناحية السيئة، قد تكون تثبط بروتيازاً مفيداً يحطم نشواني ـ بيتا قبل أن يتجمع في اللويحات.

غوسيلا، في واقع الأمر، كان يعرف تماماً أهمية الاكتشاف. ولكنه كان يضحك بينه وبين نفسه بأن يقلل من شأنه ويجعلني أستخلصه منه.

عندما عدت إلى بوسطن ونظرت إلى بنك الجينات، فإن مشابهات القطعة المندخلة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا البشرية كانت تشمل مثبطات بروتياز من سلحفاة، وبقرة، وسم أفعى، وحتى حلزون «أكول»، كما ذكرت القائمة. إذا كان تسلسل مماثل قد حوفظ عليه عبر القرون في عضوية قديمة مثل

الحلزون، فعلى الغالب أن القطعة المندخلة تلك في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا البشري تخدم فعلاً غرضاً مهماً. ولكن، ما هو بالتحديد؟

البشر ···EVCSEQAETGPCRAMISRWYFDVTEGKCAPFFYGGCGGNRNNFDTEEYCMAVCG··
الحلزون ···SFCNLPAETGPCKASFROYYYNSKSGGCQQFIYGGCRGNQNRFDTTQQCQGVCV··

الشكل 3.5 تدل الظلال على تشابه الحموض الأمينية بين مثبط بروتياز البروتين الطليعي للنشواني بيتا في البشر والحلزون. رسم: روبرت د. موار

أنظر اليوم إلى الوراء لاكتشاف مثبط بروتياز على أنه واحد من أكثر الاكتشافات البهيجة التي وضعت يدي عليها. كما يحصل بتوازي طرق البحث العلمي، فقد ظهر بأن فريقين آخرين قد وجدا أيضاً اندخالاً على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. عرفت عنهم بعد عدة أشهر، في شهر شباط/ فبراير من سنة 1988، في عشية ظهور مقالتنا أنا ونيف وغوسيلا والتي تصف القطعة المندخلة، أخبرني صحفي من أستراليا بأننا سنشترك في نفس العدد في مجلة الطبيعة. كان أن ظهرت مفاجأة أكبر في اجتماع 1989 للأبحاث المتقدمة في ماراتيا، الواقعة على الساحلي الإيطالي جنوب نابولي. أخبرني عالم بروتينات كيميائي حيوي ـ ستيف واغنر، الذي هو الآن صديق

حميم - بأن القطعة المندخلة على جينة بروتياز البروتين الطليعي للنشواني بيتا كانت هي نفس مثبط البروتياز الصغير الذي عزله مختبره في جامعة كاليفورنيا في إيرفاين، والذي يرأسه دينيس كاننغهام، في سنة 1987 والذي تحدد أنه يترافق مع تخثر الدم. لم أكن قد أجريت التوافق مع الجانب البروتيني لبنك الجينات، والذي صار بنك الجينات يقدمه بشكل أوتوماتيكي الآن، لذلك فاتني ذلك . في ذلك الوقت، لم يكن الفريق في إيرفاين على علم بأن مثبط البروتياز كان من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وهكذا ظهر عبر توافق العلم جزيء صغير مفهوم بشكل أفضل.

ولكن لم يكن مفهوماً بالكلية. على الرغم من أن اكتشاف القطعة الصغيرة الزائدة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد سبب إثارة كبيرة عبر الحقل العلمي، فإن الدراسات فشلت في البداية في إظهار دور لها في المرض. (مؤخراً فقط صار لدينا دليل على زيادة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من النمط المثبط يترافق مع زيادة النشواني والمرض، مما يعطي للباحثين في مجال الأدوية هدفاً مغرياً).

كما تقول أكثر عبارات العلم ـ هناك حاجة للمزيد من الأبحاث. بينما كان حشد كبير من الباحثين، في عدد لا يحصى من المختبرات، يحاول أن يبصر في البروتين الطليعي للنشواني بيتا ودوره في داء ألزهايمر، كانت هناك تذكرة لنا جميعاً، مرة أخرى، بأنه لا يفهم بسرعة في العلم إلا القليل.

استمرت عائلة نونان بالاعتقاد أنه مهما كان العارض الذي يصيب جوليا فلابد أنه سيزول، لكنه لم يزل. لم يزدد الأمر إلا سوءاً. بينما كانت من قبل في حركة دائمة، صارت الآن تجلس بلا عمل لفترات طويلة وقد خلا وجهها عن أي تعبير. ظن طبيب العائلة أن أعراضها تشير إلى الاكتئاب ووصف لها مضادات الاكتئاب. لكن الحبوب لم تعط أي نتيجة. كان جون نونان مضطرباً جداً من سلوك زوجته غير المفسر إلى درجة أنه صار يجد صعوبة في التركيز على عمله كرجل إطفاء؛ لم يكن بمقدوره أن يدبر الشؤون المنزلية وأن يعتني بالأطفال. ذهبت الصغرى للعيش مع الأخت المتزوجة وبدأ الكبار بالحلول مكان أمهم معتنين بالآخرين. نصح الأطباء بالعلاج بالصدمات الكهربائية، وأجري ذلك لجوليا مرتين في ربيع سنة 1967. لم تعط تلك المعالجة بدورها أي أثر.
أدخلت في شهر كانون الأول/ديسمبر إلى وحدة الأمراض النفسية في مشفى سنت إليزابيث خارج بوسطن للفحص، وأخبرت طبيبة الأمراض العصبية العائلة برأيها. إما أن جوليا كانت تعاني من الفصام، أو أنها مصابة بمرض نادر جداً اسمه ألزهايمر. كانت أعياد الميلاد على وشك القدوم. علق أكليل الزهور على باب عائلة نونان الخارجي، وتحت الشجرة وضعت الهدايا التي كان جون نونان قد اشتراها وغلفها لوحده. ولكن بالنسبة له ولعصبة أولاده الذين اجتمعوا حوله، كان العيد فارغاً مثل النظرة التي تبدو على وجه جوليا.

- 6 -

من المجاعة إلى المأدبة

كبّر الصغير، زد القليل
كافئ المرارة بالعناية

لاو تسو، تاو تي تشنغ

في نهاية سنة 1987 كانت الفكرة بأن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا التي تحتوي على طفرة، والتي كانت فكرة عارمة في وقت ما، قد دفنت في التراب، في الوقت الحالي على الأقل. كان ذلك الوقت بداية فترة فاصلة محبطة نسبياً بالنسبة للحقل العلمي، وبالنسبة لعملي الشخصي على حد سواء. كان يبدو أن البروتين الطليعي للنشواني بيتا متورط في آلية المرض، ولكن لم يكن لدينا أدنى فكرة كيف. قد تكون هناك جينات أخرى متورطة، ولكننا لم نكن نعلم أياً منها.

بشكل عام، كان هناك اهتمام شبه وبائي بالعلوم العصبية يستجذب الباحثين بأعداد كبيرة إلى قطاعات مختلفة من أبحاث ألزهايمر. نتيجة لذلك، بينما كان لدينا في يوم من الأيام أدلة قليلة نتابعها، أصبح لدينا الآن، بسبب الأيدي العاملة الكثيرة، عدد مدوخ من الأدلة المتباينة. كنا نأمل، أنه من الفوضى سيتولد النظام يوماً ما.

كان العلم الأحمر الإحصائي الذي رفعته يوماً مشفى ماساتشوستس العام مشيرة إلى الخطأ على الصبغي 21 لا يزال يتحدى الباحثين في كل أطراف الحقل العلمي. حيث أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لم تبدو هي الآثمة، فقد تبنى عدد متزايد من العلماء نظرية أنه من المحتمل جداً أن هناك عيباً خفياً يقبع في جينة أخرى على الصبغي 21. وربما أن بروتين الجينة الأخرى المعيب الصنع تفاعل مع بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما حدا بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا إلى إطلاق القطعة نشواني ـ بيتا. وعلى ذلك في بحر العلم انتقلت السفينة المزدحمة بالركاب من الميلان الشديد نحو اليسار إلى الميلان الشديد نحو اليمين وقد هرع علماء الجينات من أحد طرفيها إلى الآخر كأنما ليشاهدوا الحيوان البحري الضخم الذي تدور الشائعات حوله.

في نفس الوقت كانت أطروحتي تحفزني باستمرار على

النظر في الكيفية التي تلعب فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا دوراً في «القصة النشوانية» كما كان يسميها جورج غلينر. كان ذلك يعني وضع مقارنة بين بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الأشخاص الأصحاء والأشخاص المصابين بداء ألزهايمر. في غضون سنة من الزمن كنت قد ساهمت في سبع مقالات في مجلتي العلوم والطبيعة، كنت الكاتب الأول في أربع منها. كانت معظم هذه المقالات تتعلق بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا، وعندما برز الكثير منها في التعليقات الجارية على المقالات المنشورة على أنها أكثر المقالات التي استشهد بها في علوم الحياة في سنتي 1987 و 1988، فقد كان ذلك بشكل عام انعكاساً للموجة العارمة من الاهتمام بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا. أصبح المشككون السابقون بسرعة مؤمنين بشدة بفكرة أن الجينات التي أدت إلى تحرر النشواني ـ بيتا وتشكل اللويحات يجب أن تكون متورطة في الآلية الإمراضية.

بسبب عملي على البروتين الطليعي للنشواني بيتا، توالت الدعوات إلى المحاضرات والسفر. في كل مكان كنت أذهب إليه، كنت أسمع عن جهود الباحثين العاملين من فلوريدا إلى سياتل، ومن لندن إلى فلورانسا، الذين كانوا يتصيدون الجينة المفترضة «الأخرى» على الصبغي 21، شبح مشوه لم يظهر له بعد أي أثر واضح. يذكر بول وتكنز أن القسم المتوسط من

الصبغي 21 «كان تحت المجهر». «كانت مجموعات المختبرات في كل أرجاء العالم تركز اهتمامها على محاولة استخلاص نسيلة جينات منه». وإذا حالفهم الحظ قد يحصلوا عليها ـ الجينة.

شاهدت خلال محادثاتي عبر البحار سنة 1988 أشياء لم أكن أتخيل حتى في أغرب أحلامي أنه يمكن أن يشاهدها عالم. أثناء مؤتمر ألزهايمر العالمي في هيلسنكي، اندهشنا نحن الحضور بأن قدم لنا عرض خاص لمسرحية سيبيلياس من قبل أوركسترا السمفونيات في المدينة. وفي استقبال في طوكيو تابع لمؤتمر عن ألزهايمر، أعطي كل ذكر مرافقة رائعة الجمال، كانت تعمل جاهدة لملء كؤوسنا بعد كل شفة، مما جعل زوجتي آنذاك جانيت تتساءل لماذا لم تعطى مرافقاً مناظراً. في رحلة إلى نيودلهي حيث ألقيت محاضرة في مؤتمر الجمعية العالمية للأمراض العصبية، تمتعت بتجربة الركوب على الفيل إلى حفل الاستقبال المفتوح ـ حيث كانت جانيت في ثياب السهرة وأنا أرتدي الياقة السوداء ـ بينما كنا نمر بأشد مناطق الفقر التي رأيناها في حياتنا.

عبر السفر ازددت لقاء مع الكثير من كبار الضباط في حقل ألزهايمر ومع المستعرضين «عروض طرقات»، باحثين كانت صداقتي وتعاوني معهم تزداد، وآخرين في أحيان مختلفة أخرى كنت أحاربهم وأنافسهم. حصلت حادثة موحّدة لها ذكرى

خاصة في سوانا على هاناساري من بين جميع الأمكنة، وهي جزيرة صغيرة خارج هلسنكي حيث كان يعقد مؤتمر عن علم الأحياء المرضي لداء ألزهايمر. أعطي كل منا غصناً محمى من شجر القضبان وأخبرنا مضيفونا بأنه إذا ضربنا أنفسنا بتكرار على الظهر، فإن ذلك يقوم بالعجائب بالنسبة للجملة الدورانية. بدا الأمر وكأنه حلم غريب بأن تجلس عاري الصدر مع الكثير من رواد العلم الكبار ـ والذين لن أذكر أسماءهم حفظاً لتواضعهم ـ وأنت تقوم بما يشبه الطقوس السادية. أصبح المنظر أكثر غرابة عندما بدأت القضبان تتطاير وبدأت حلقة من الرجال العاقلين، شاحبين كأنهم الغزلان المطبوخة وبعضهم ضخم البطن، يضربون بعضهم البعض بمرح وابتهاج شديدين ـ حلقة من العلماء طار صوابها.

التقيت لأول مرة بجورج غلينر أثناء زيارتي الثانية لليابان سنة 1988. كان يجر حقيبة جلدية كبيرة بنية اللون، وعرفني عليه زميل آخر بينما كنا نحن الثلاثة نستقل القطار السريع في مطار ناريتا متجهين إلى مركز مدينة طوكيو. كان اللقاء قصيراً، لم يعد كونه مجرد تحيات ومصافحات، ولكنها كانت لحظة عظيمة حقاً أن أجتمع أخيراً بالرجل الذي بدون إنجازه الببتيدي، وما نتج عنه، لم أكن في طوكيو ولم أكن لأعمل جاهداً ولم أكن لألاحق مكونات «القصة النشوانية» لألزهايمر. كان مظهره الأنيق، وملامحه الجذابة، وصوته المعسول يعطون

الانطباع بشخصية كاري غرانت وقد تقدم قليلاً في العمر، وليس شخصاً يدرس النسيج الدماغي. في ذلك الوقت، كان لا يزال يحاول أن يجد طريقة لقياس الببتيد النشواني ـ بيتا والذي يمكن أن يستعمل في تشخيص ألزهايمر. ولكنه لم يكن قد توفق كثيراً في إيجاد مكون ثابت للنشواني ـ بيتا في دماء المرضى.

أحد عواقب البحث المركز على جينة «أخرى» على الصبغي 21 كان أن خارطتنا في مشفى ماساتشوستس العام للصبغي 21 كانت تحت طلب متزايد. في وقت لاحق، في ربيع 1988، حازت حتى على ظهور رسمي في مجلة علوم المجين. وبأخذ جميع المعطيات بعين الاعتبار، فقد كان الصبغي 21 يتحول إلى القطعة الأكثر تدويناً من بين صبغيات المجين. تعاونت المختبرات معاً لوضع علامات قياسية على طول الصبغي، وأصبح الجوهرة في تاج حقبة رسم الخرائط الصبغية اليدوي الرخيص التكاليف، تلك الحقبة التي سرعان ما تختطها التكنولوجيا المعقدة التي سرّعت بشكل هائل رسم خرائط وتحديد تسلسل الكثير من المجينات ـ في الخمائر، والديدان، والذباب، والفئران، والخيول، والبشر، وعدد لا يحصى من الأنواع الأخرى. كانت نفس الآلة التي تعمل على برنامج آخر تحدث ثورة مماثلة في تحديد النمط الجيني، وهي عملية تحديد أي نمطين من جينة ما، أو الألائل، يرثها

الشخص من أبويه. مع أن التكنولوجيا الحديثة قد أثبتت بأنها لا تقدر بثمن وأنها توفر الكثير من الوقت، فإنني في بعض الأحيان كنت أشتاق إلى الأيام القديمة في مختبر غوسيلا، عندما كنا نحدد النمط الجيني للـ د.ن.أ نملأ أكياساً بلطخ الـ د.ن.أ، ومسابر الـ د.ن.أ الشعاعية الذاتية، ونتخلص من الفقاعات التي كان يمكن أن تخرب نتائجنا، ونغسل المرشاحات تحت الصنبور، وننشرها يدوياً، ونجففها ونضغطها على فلم الأشعة، ثم نغسلها جيداً قبل أن نضعها طوال الليل في المجمدة في درجة 80 تحت الصفر.

في يوم الحساب، في اللمعان الأحمر للغرفة المظلمة، كنا ننتظر بشغف الصور المحمضة. بعد أسابيع من العمل، بينما كانت تظهر صور شرائط الـ د.ن.أ على الفلم كانت إثارة لا أستطيع وصفها. فقد اليوم مجد الإنجاز الذي كان يتحقق في العملية التدريجية بعد أن أصبح بالإمكان الحصول على النتائج بسرعة خاطفة من الكومبيوتر. خدم العمل الآلي العلم بشكل هائل، ولكنني قلق من أن المعرفة قد ضاعت على الطريق. أرى الكثير من الحاصلين على الدكتوراه، والذين تربوا على الآلات الحاسبة، لا يعرفون شيئاً عن الخطوات المتوسطة التي تشتملها العملية.

من المؤتمر الذي كنت أحضره، كان من السهل أن أرى أن الأبحاث في كل شق من الآلية الإمراضية في داء ألزهايمر

كانت تتوسع منطلقة بنشاط. كان الهجوم الشامل البري ـ البحري ـ الجوي يتضمن حشد من علماء الأحياء الجزيئية، وعلماء الكيمياء، وعلماء العلوم العصبية، وعلماء التشريح المرضي، وعلماء الجراثيم، وعلماء النفس، وعلماء المناعة العصبية، إضافة إلى علماء الوراثيات، والذين كانوا بشكل متزايد يتلاحمون، وقد وعدت مداخلاتهم متعددة الاختصاصات بمزيد من التقدم في أعماق المرض. كانت الدراسات تعطي تفاصيل جديدة عن الاستجابة المناعية التي تستجذب حشوداً من الخلايا الدبقية المحلية إلى اللويحات النشوانية والعصبونات الميتة لتنظيف المكان، وكيف أنه من المحتمل أن هذا الهجوم الدبقي يزيد في موت العصبونات؛ وتفاصيل عن المتقدرات، وهي التي تؤمن الطاقة ضمن الخلية والتي من المحتمل أنها تحتوي على عيوب مترافقة مع داء ألزهايمر؛ وعن سهولة إصابة العصبونات في مناطق محددة من الدماغ، وعن المشابك غير الثابتة بين الخلايا الدماغية؛ وعن البروتينات المنحصرة في اللويحات غير النشواني ـ بيتا والتي قد تساهم جيناتها في المشاجرة.

كان هناك تقدم حتى في الكتل المتشابكة الكتيمة داخل الخلايا ـ الآفة الدامغة للمرض التي كان يصعب اختراقها. أدرك العلماء الذين تعلقوا بعناد بهذه الآفات، بتلوين الكتل المتشابكة بشكل أساسي بالأضداد المناعية ـ أن الوحدات المكونة للكتل

المتشابكة تشكل شكلاً معدلاً من بروتين يسمى تاو. إن تاو في حالته الطبيعية القابلة للانحلال ضروري جداً لبنية الخلية التحتية. فهي تشكل بشكل أساسي تقاطع الخطوط الحديدية المنتشرة على كامل الخلية ـ ليفات تسمى القنوات الدقيقة ـ والتي تمتد وترفع باستمرار بهدف نقل أنواع من شحنات البروتينات حول أرجاء الخلية. لكن التاو في الكتل المتشابكة يبدو نوعاً أعوجاً من التاو صعب الانحلال جداً. إن التاو الفاسد قد يعني قبلة الموت بالنسبة للخلية، وأصبح الباحثون في الكتل المتشابكة أكثر يقيناً بفكرة أنه ربما كانت الكتل المتشابكة في نهاية المطاف تمثل الآفات المترافقة أكثر مع مذبحة ألزهايمر للعصبونات. كانت جينة التاو قد حددت سنة 1987، ولكن مثل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، لم تتحدد أي طفرة في تلك الجينة.

كانت أبحاث بيتر ديفيس في كلية ألبرت آينشتاين للطب قيمة جداً من حيث أنها تظهر كما يقول ديفيس بأن «الكتل المتشابكة هي مجرد ذروة الجبل الجليدي المغمور الذي يمثل شذوذات متعلقة بالتاو واسعة الانتشار جداً» التي تبدأ بمرحلة أبكر بكثير في العملية الإمراضية. كانت هذه الظاهرة تشاهد في العصبونات الخالية من الكتل المتشابكة، ولذلك ربما كانت بداية علامات تشكل الكتل المتشابكة. مع تكثف الأبحاث عن الكتل المتشابكة، كنت أتساءل أحياناً ما إذا كنا نضيع جهودنا

على البروتين النشواني. لكن هذه الشكوك كانت تتلاشى. كان هناك إحساس داخلي يخبرني بأن النشواني أوثق صلة بالمرض.

كان التقدم في المجال العلمي يتسارع كثيراً لذلك عقد اجتماع خاص عن الآليات الجزيئية في داء ألزهايمر في مختبر كولدسبرنغ هاربر في نيسان/ أبريل سنة 1988. كان ثالث اجتماع عام خلال خمس سنوات يبحث العمل في حقلنا. كان الاجتماع في كولدسبرنغ هاربر، أحد أقدم معاقل العلوم الجزيئية في البلاد، والذي يكتسب سمعة بأنه المكان الذي يحدث فيه الفعل. كان هذا هو المكان، على الشاطئ الشمالي للونغ آيدلاند، الذي ألقى فيه جيمس واتسون سنة 1953، أول تقرير علني على نموذجه هو وفرانسيس كريك عن بنية الـ د.ن.أ. بقيت معايير العمل في كولدسبرنغ هاربر في القمة، وكذلك معايير النقاش حول الأمور الخلافية. كان ممن حضر المؤتمر هنري فيسنيفسكي، ودينيس سيلكوي، وكولن ماسترز، وكونراد بيروثر، وبيتر ديفيس، وزافين خاشاتوريان، ونجوم آخرون في استعراضات داء ألزهايمر، على الرغم من أن ثلاثة من أكثر العلماء البارزين في الحقل ـ جورج غلينر، وروبرت كاتزمان، وروبرت تيري ـ كانوا غائبين.

كان نصف المقالات التي ستعرض تتضمن دراسات حول جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما يشير إلى مدى تشبث الحقل بلغز دور النشواني في ألزهايمر. مع ذلك، فقد كانت

إحدى المقالات البارزة في المؤتمر تبحث في العمل على الكتل المتشابكة الذي قام به مايكل غودرت وإيرون كلوغ من مختبرمجلس الأبحاث الطبية للأبحاث الجزيئية الحيوية في كامبردج في بريطانيا. كان قد مضى أربع سنوات على عزل جورج غلينر لما ثبت أنه ببتيد لب اللويحات، والآن يعلن هذا الفريق البريطاني بأن لديه الدليل الكيميائي الحيوي بأن بروتين لب الكتل المتشابكة في ألزهايمر كان فعلاً بروتين تاو الملتوي، وهو البروتين الذي في الحالة الطبيعية المنحلة ضروري جداً، لبنة الخلية التحتية. حتى ذلك الحين كان هناك إشارة إلى تاو، ولكن لم يكن يتهم منفرداً. حيث أن تاو جوهري لحياة الخلية، كان هناك مادة للجدال بأن الكتل المتشابكة وليس اللويحات هي التي تسبب تخرب العصبونات الذي يسببه المرض.

في اليوم الثاني من المؤتمر، حصلت إحدى مجابهات الحقل الشهيرة. لم يكن للأمر علاقة فيما اجتمعنا لبحثه وكان يبدو أكثر تذكيراً مؤثراً للكيفية التي يمكنَ للتاريخ الشخصي أن يؤثر في فهم العالِم ومداخلته على العلم. في حين أن معظم المقالات وما يتبعها من مناقشات في تلك الأيام كانت تطبع في كتاب يبقى للأجيال القادمة، فإن الكلمات التي وجهت وتم تبادلها في تلك الجلسة خاصة اعتبرت غير مناسبة للنشر وحذفت من الكتاب.

اعتلى بينو مولر ـ هيل المنصة. كان يهلل لمولر ـ هيل

وهو عالم وراثيات جزيئية من جامعة كولون بسبب دوره في بدء جهود البحث الجزيئي في ألمانيا بعد الحرب إضافة إلى عمله على الكيفية التي كانت فيها جينات الفيروسات في الجراثيم تعمل بطريقة عمل ـ توقف. وحديثاً، كان تعاونه مع كونراد بيروثر وكولن ماسترز قد شكل أحد الفرق الأربع التي عزلت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. عكس الكثير منا، فقد أكملوا المشوار وحلوا شفرة كامل تسلسل أسس الجينة. كنت أتوق بالخاصة لسماع كلام مولر ـ هيل، لأنه في الليلة السابقة أخبرني بأنه سيقول شيئاً لن ينساه أحد. خمنت بأنه سيقول شيئاً متعلقاً بجينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا.

لكن مولر ـ هيل ـ الذي عمره في منتصف الخمسينات، خشن الشعر، وفي زي يذكر بمظهر الهبي العجوز ـ ألقى كلمة قصيرة بشكل مدهش عن إنجاز فريقه الهام حول البروتين الطليعي للنشواني بيتا. بدلاً من الحديث عن ذلك تحول لكي يعبر عن قلقه العظيم تجاه برنامج تشريح الجثة السريع الذي كان يجرى في الولايات المتحدة الأمريكية. يجري تشريح الجثة ويثبت الدماغ عادة ضمن حوالي عشرة إلى اثنتي عشرة ساعة من وفاة الشخص. من ناحية أخرى، فإن برنامج تشريح الجثة السريع، يهدف إلى إجراء العملية خلال ساعتين إلى أربع ساعات من الوفاة بحيث يتم الحفاظ على النسج في أكثر حالاتها الطازجة للحصول على أفضل قراءة لتشريحها المرضي

قبل أن تخرب أنزيمات ما بعد الموت النسج. بالنسبة لبعض الناس ـ مولر هيل من بينهم ـ فإن ذلك يرتبط بالمظهر غير الإنساني لفني التشريح الذي يطرق بقدمه على الأرض انتظاراً لكي يموت الشخص حتى يستطيع أن يختطف دماغه بسرعه. كان يستمع بين الجمهور، وبغضب متزايد من كلام مولر ـ هيل، آلان روزيز، الذي كان اسمه يرتبط مع برنامج تشريح الجثة السريع في المركز الطبي لجامعة ديوك، حيث كان يعمل رئيساً لقسم الأمراض العصبية.

أكد مولر ـ هيل باكتئاب أن تشريح الجثة السريع يعكس عدم احترام مقلق لحياة البشر، ولا مبالاة بالقيم الأخلاقية، وفقداً تدريجياً لتوقير حياة الإنسان يذكّر، على حد رأيه، بما حدث في بداية تطور ألمانيا النازية. يجب أن نقلق من أن إجراء تشريح الجثة السريع خلف دماغ الميت يسوقنا في نفس الطريق. سخر بتجهم بأنه لن يمضي وقت طويل قبل أن يكون لدى الأطباء مضخات مليئة بألدهيد الفورمول على طرف سرير المحتضر لكي يستطيعوا أن يحافظوا على نسيج الدماغ في الثانية التالية لآخر نفس للمريض. كان كتاب مولر ـ هيل العلم المجرم، وهو فحص للكيفية التي اندمجت فيها الحكومة والعلم لإنتاج شناعة النازية، قد نشر قبل عدة سنوات، لذلك لم تكن عباراته تأتي من حقل مهجور.

كلما طال شرح مولر ـ هيل لوجهات نظره، كلما ازداد

غضب الكثير من المستمعين. يذكر هنري فيسنيفسكي أن «الموازنة المشار إليها بين علم النازية وعمليات تشريح الجثة السريع كانت غير عادلة». «إن تشريح الجثة السريع عمل نبيل يهدف إلى مساعدة الناس» عن طريق البحث. ترك آلان روزيز الغرفة، وعندما عاد كان يرتجف بوضوح. اتجه بالخطاب نحو مولر ـ هيل في توبيخ عنيف. كانت الكلمات التي أذكر أنه قالها على نحو: كيف تجرؤ على أن تضعني في نفس الصف مع المجازر التي زهقت أرواح الكثير من البشر! كان الآخرون من المستمعين غاضبين بنفس الشكل. في الوقت الذي أنهى فيه مولر ـ هيل كلامه، كان بعضهم قد تحمس إلى درجة أنه بدا على وشك الصعود إلى المنصة لمهاجمته.

أخبرني مولر ـ هيل فيما بعد أن كل شيء قاله وفعله ساعده على القيام بعمله. ساعدت ملابسه القديمة، وحالته غير المرتبة، وكلماته الاستفزازية على إحداث دراما سيربطها مستمعوه دائماً مع النقطة التي أراد أن يؤكدها. لن ينسى أحد تحذيراته. لم أملك إلا أن أدهش من فعله المثير للتساؤل ولكن المنطوي في نفس الوقت على نكران الذات. كان يشعر بإخلاص شديد أنه يجب أن يوصل رسالته إلى درجة أنه كان مستعداً لأن يخاطر بسمعته في الحقل العلمي التي ترتبط كثيراً بالتقييم الخارجي ـ ما الذي يظنه زملاؤنا عنا. ظهر الكثير من التقارير منذ ذلك الوقت تظهر أن نسيج الدماغ بعد الوفاة لا

يتهدم بالسرعة كما كان يعتقد. لذلك فإن الكلمة الأخيرة عن تشريح الجثة السريع قد يكون ببساطة غير ضروري.

في ربيع سنة 1988 تلقيت بعض الأخبار السيئة. وصلت هيئة توجيه أطروحتي، والتي اشتملت على الكثير من الأساتذة الجامعيين المرموقين من داخل هارفارد وخارجها، إلى أن هدفي ـ وهو إظهار أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لها دور في إمراضية ألزهايمر ـ كان قاصراً لأن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لم تظهر طفرة تجعلها جينة المرض. وكما قرر روبرت هورفتز وأعضاء آخرون في الهيئة، «لقد أظهرت لنا ما ليس هو ماهية جينة ألزهايمر»، على عكس ما هي ماهيتها. كان هورفتز، المشهور بسبب سبره الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، عالم أحياء جزيئية عظيم، وأستاذ جامعي يشرفك أن يكون في هيئة أطروحتك، ولكن كان له سمعة بأنه يطلب الكثيرمن طلاب التخرج. كانت استجابتي للهيئة، «كنت أظن أن هدف الطريقة العلمية التقليدية هو أن أستبعد النظريات، لقد أظهرت نسيلة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وحددت خواصها، واستبعدت نظرية أن تكون هي سبب داء ألزهايمر».
لكن تمردي لم يقنع أحداً. كان القرار بأن أختار جينة ألزهايمر مرشحة أخرى، وأعزلها، وأقوم باختبارات الارتباط مرة أخرى من جديد. الأسوأ من ذلك، هو أنني لن أستطيع أن أتخرج في

ربيع سنة 1989 كما كنت آمل، ولكن إن أنجزت المهمة الجديدة التي أعطيت لي، فإنني سأحصل على الشهادة الجامعية بعد سنة. كان يبدو أن طريقي الوعر نحو الدكتوراه سيبقى وعراً إلى أن أتخرج.

لمشروعي الجديد اخترت عائلة لديها ثلاث جينات متفعلة حرارياً، زعم أن أحدها على الصبغي 21 وأنه المتهم الأساسي من ناحية حمل طفرة ألزهايمر. وهكذا، عوداً على بدء، وجدت نفسي متورطاً جداً بتصيد الجينة «الأخرى» على الصبغي 21، والتي لم يكن لدى أي شخص أدنى فكرة جديدة عنها. سميت الجينات بالمتفعلة حرارياً لأن بروتينات هذه الجينات تتفعل في الجراثيم في ظروف حارة جداً. تحمي هذه البروتينات الخلايا في الجسم البشري من البروتينات المؤذية الناتجة ثانوياً عن الحرارة العالية، أو الذيفانات، أو الشدات الأخرى. افترضت أن بروتين جينة متفعلة حرارياً طافرة تسهل القطع الخاطئ لبروتين البروتين الطليعي للنشواني بيتا مما يؤدي إلى زيادة النشواني، ومن ثم داء ألزهايمر. عاملاً في مختبر غوسيلا، بحلول خريف سنة 1989، كنت قد عزلت ووضعت على الخارطة الجينات الثلاث المتفعلة حرارياً. ظهر أن الجينات الثلاث لا ترتبط بألزهايمر فقط، بل حتى لم يكن أي منها على الصبغي 21، على عكس ما كان قد نشر من قبل. وهكذا وقفت مرة أخرى، خاوي اليدين كما من قبل. مازلت لم أتمكن من

الحصول على طفرة جينية مرتبطة بمصدر المرض، وهو القصد الأساسي لأطروحتي، ولكن كان يجب علي أن آمل بأنه لا يوجد أي سبب منطقي يجعل هيئة أطروحتي تردني مرة أخرى.

كنت قد أصبت بإحباط شديد بسبب اضطراري لأن آخذ تلك اللفة الزائدة للحصول على شهادة الدكتوراه، حتى أني لم أكتب أي مقالة رسمية في مجلة عن موجودات الجينات المتفعلة بالحرارة. بينما كنت أكتب أطروحتي ببطء، تابعت فوراً أبحاثي حول البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ خاصة كيف انتهى المطاف بالقطعة نشواني ـ بيتا من البروتين الطليعي للنشواني بيتا في لويحات المرض.

بينما كنت أحضر اجتماعاً للعلوم العصبية في لا جولا في وقت سابق من سنة 1989، زرت بغتة جورج غلينر، ووقفت في الساحة خارج مختبره في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو ـ لم أتمالك أن ألاحظ أن غلينر كان يحب التدخين، مدخناً للكثير من لفافات مارلبورو بتتال سريع ـ بحثنا كم سيكون رائعاً لو علمنا بدقة كيف ينفصل النشواني ـ بيتا من بروتينه الأم. قد يستطيع المرء عندها أن يستهدف تلك الآلية بدواء ما ويوقف تراكم النشواني في الدماغ. عبرت عن استغرابي لغياب الطفرة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والتي كان يبدو، حسب جميع المعطيات، أنها يجب أن تكون موجودة، ولكنها لم تظهر إلى السطح. كان غلينر لطيفاً وبمثابة العم الناصح «إبق

تركيزك بالكامل على البروتين الطليعي للنشواني بيتا؛ إنه الوسيلة إلى نهاية ما».

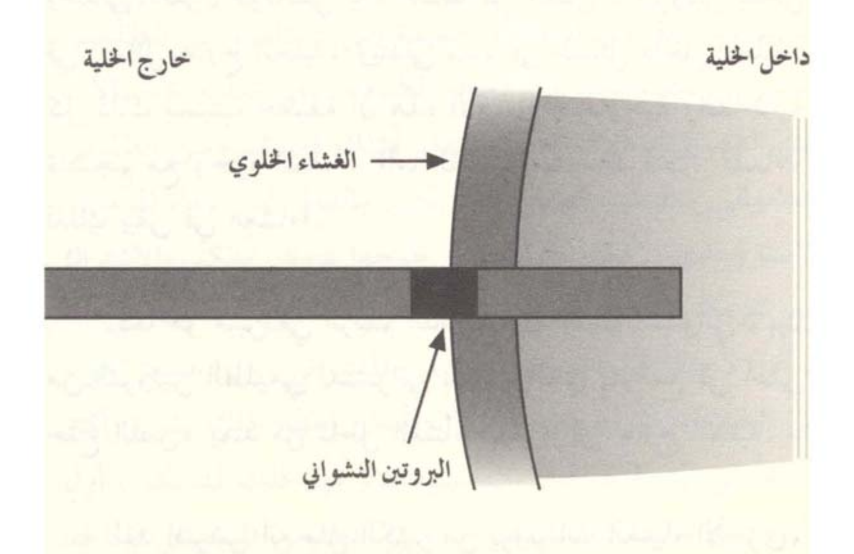
كانت تصعب متابعة كل قطعة جديدة من الأدلة التي تخرج من المختبرات، وكان يصعب أكثر معرفة مكان كل قطعة في أحجية إمراضية الداء. كتب دينيس سيلكوي في تعليق في مجلة العلوم بأن « الانفجار في الأبحاث» في نشواني ألزهايمر كان يسبب للباحثين «ما يشبه حرج الغنى». كان أبرز ما في التقدم المستمر يتضمن إشارات جديدة إلى أن البروتين الطليعي للنشواني بيتا يساعد في الحالة الطبيعية على تغذية الاتصالات بين العصبونات والحفاظ عليها. لذلك فإن البروتين الطليعي للنشواني بيتا غير الطبيعي قد يكون بالفعل نعي وفاة للدماغ. كانت إحدى الأفكار القيمة التي طرحها بروس يانكنر بالاشتراك مع شريكتي السابقة ريتشيل نيف في مشفى الأطفال هي أنه يمكن لأجزاء من البروتين الطليعي للنشواني بيتا، عندما تطرح من الخلايا، أن تصبح سامة. إذا أمكن إظهار ذلك بشكل أكثر إقناعاً في التجارب على العصبونات، فإن ذلك قد يكون أول دليل قوي على أن شذوذات البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد تخرب دوائر الدماغ العصبية.

كما هو متوقع، فإن الكثير من المختبرات كانت تحاول أن تعلم كيف تتجمع قطع نشواني ـ بيتا اللصوقة في اللويحات الدماغية. بعد أن يصنع البروتين الطليعي للنشواني بيتا الكامل عميقاً ضمن الخلية، فإنه ينقل إلى غشاء الخلية الخارجي. يجعله ذلك بروتيناً «غشائياً»، بدلاً من أن يكون بروتيناً يطوف في أرجاء الخلية، أو مطروحاً بكامله خارج الخلية. وهو يعلق في غشاء الخلية، مثل لص يحاول الخروج من النافذة، كما تصف ذلك دورا كوفاكس، وهي عالمة أحياء خلوية في وحدتي. تقول كوفاكس بأن «قسماً من اللص ـ البروتين يتدلى في السائل خارج الخلية، ويتدلى قسم في السائل داخل الخلية، كل ذلك بسبب حقيقة أن هذه الأقسام الخارجية والداخلية تنسجم مع وجود الماء». «أما القسم المتوسط فنفور للماء، لذلك يبقى في الغشاء».

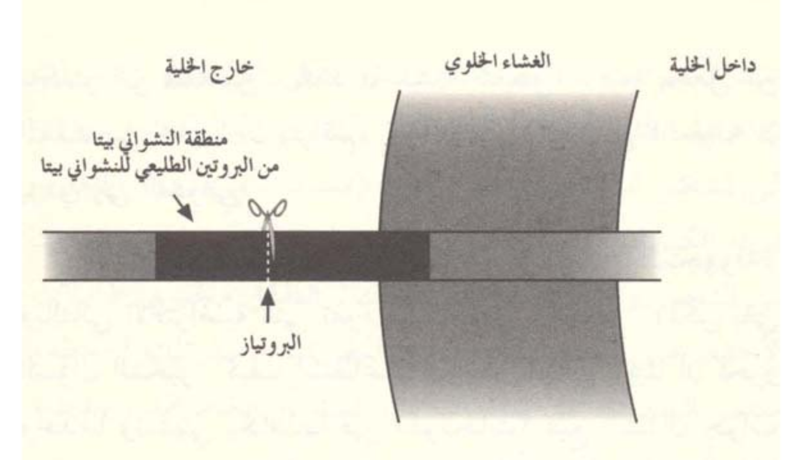
كما هو مبين في الرسم التالي، فإن القسم النشواني ـ بيتا من البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والذي يتوضع في أعلى جذع اللص، يمتد من داخل الغشاء مباشرة إلى خارج الخلية.

لقد افترض أنه مثل الكثير من بروتينات الغشاء الأخرى، فإن جزءاً من القسم الخارجي للص يتحرر بأنزيم، منطلقاً إلى شأنه. إن سؤال جائزة الأربع وستين ألف دولار، سيكون إذاً كيف انتهى المطاف بقطعة النشواني ـ بيتا القصيرة فقط إلى

وسط اللويحة النشوانية؟ هل كانت خلية سليمة تفرز بشكل فاعل النشواني بيتا عبر آلية قص معقدة ببروتيازات معينة، حيث تجمعت بعد ذلك النشواني - بيتا في اللويحة النشوانية؟ أم طرحت الخلية الميتة كامل البروتين الطليعي للنشواني بيتا، حيث شكلت بعد ذلك لويحات، ثم قطعت ببروتيازات أخرى ليترك النشواني - بيتا فقط في اللويحات؟ إذا كان هناك أمل في أن تنقص الأدوية إنتاج البروتين النشواني، فلا يمكن أن تطور هذه الأدوية قبل أن يتحدد الطريق الحقيقي للنشواني.



الشكل 1.6 بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا وقطعة النشواني - بيتا الصغيرة. رسم: روبرت موار.



الشكل 6.2 البروتين الطليعي للنشواني بيتا مقسوم بالبروتياز «الجيدة» رسم روبرت د. موار

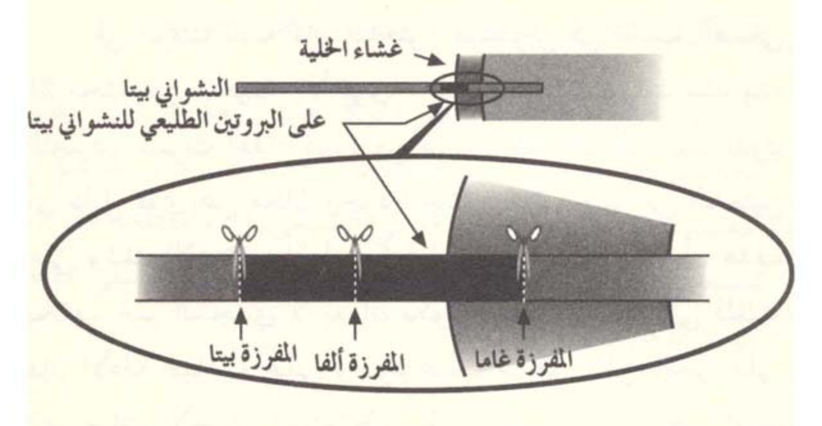
اتسعت التخمينات حول المكان الدقيق الذي يقص فيه أنزيم القطعة الخارجية للبروتين الطليعي للنشواني بيتا. كان عدد كبير من الباحثين يجوسون السؤال. في منتصف سنة 1990، في تقارير منشورة بفارق عدة أشهر، أعطى سانغرام سيسوديا في كلية جونز هوبكنز للطب وعالم الكيمياء الحيوية فريد إيش في مركز أثينا للعلوم العصبية أخيراً شيئاً ما. أظهر سيسوديا مكان القص بكامل الاحتمالات، وحدد إيش مكان الانشطار الفعلي. حدسوا أنه بحكم الواقع فإن البروتياز تقوم بالقص في منتصف النشواني ـ بيتا، محررة القطعة الخارجية الطويلة من تلك النقطة للأمام. مثل ذلك فاعلية طبيعية تماماً، وهي حادثة روتينية للبروتين الطليعي للنشواني بيتا. وانظر ماذا يعني ذلك! لأن ذلك القص يحصل في وسط النشواني ـ بيتا، فإن النشواني ـ بيتا

ينكسر إلى قطعتين ـ يفقد فاعليته! تتعطل! ـ مما يجعل من المستحيل عليها أن تتراكم. هذا الطريق الطبيعي «الجيد» لا يؤدي إلى النشواني.

أطلق اسم ألفا على البروتياز غير المرئية، المجهولة، وبالتالي الافتراضية التي تقوم بهذا القص «الجيد». ولكن بقي السؤال المحير: كيف استطاعت القطعة نشواني ـ بيتا أن تحرر وحدها وتنتهي بكاملها في اللويحات؟ تبع السؤال جواب منطقي: من المحتمل أن هناك بروتيازان آخران يقصا النشواني ـ بيتا في كل نهاية منه، فاصلاه عن البروتين الطليعي للنشواني بيتا لينطلق في طريقه إلى التراكم. سمي هذان البروتيازان غير المرئيين، الافتراضيين بيتا وغاما. أهم ما في الأمر، إذا وجدت البروتيازات فعلاً، فإنها يجب أن تنطلق في طريق غير طبيعي «سيء» يؤدي إلى النشواني.

سميت جميع هذه الأنزيمات النظرية الثلاث ـ ألفا، وبيتا، وغاما ـ المفرزات؛ يسمح فعلها المحطم بإفراز القطع. (المفرزات هي أجزاء من البروتياز، والتي هي نوع من الأنزيمات. تعمل الأنواع الثلاثة من الجزيئات كمقص يقص البروتينات الأخرى.) هذه الجزيئات عميقة، سحيقة البعد، ثبت في السنين اللاحقة أنها صعبة التصيد والتعيين. تصف ويلما واسكو، وهي عالمة أحياء خلوية وباحثة أساسية في وحدتي بأن «الأمر يشبه الإيمان بالجن، يجب أن تؤمن بأنها موجودة»،.

هناك الكثير من المظاهر المثيرة التي يمكن أن تتعلق بالمفرزات بيتا وغاما التي يفترض أنها تحرر النشواني بيتا السليم وتؤدي إلى تشكل النشواني. إذا أمكن الإمساك بأي منهما وتحديد هويته الكيميائية، فقد يمكن إيقاف عمله، مما يمنع النشواني بيتا من التحرر والتراكم في اللويحات. انطلق مُخبِري طاولات الاختبار على الفور للتحري عن المفرزات. منذ تلك اللحظة، استمر الحديث عن شائعات بأن البيتا أو الغاما قد وجدت، بدون أي تأكيد قوي لاحق.



الشكل 3.6 البروتين الطليعي للنشواني بيتا وموضع المفرزات الثلاثة. رسم: روبرت د. موار

اجتمعت لأول مرة بسام سيسوديا ـ الذي كان له شاربان كبيران، وأصله من أودابور في الهند ـ في مؤتمر داهليم سنة 1990 عن الاضطرابات العصبية في برلين. كنت قد رأيت اسمه

في الكثير من مقالات المجلات ـ كما كان قد قرأ اسمي ـ مما أعطى الانطباع لكل منا بأن الآخر عالي الرتبة رمادي الشعر. نظر كل منا إلى الآخر ولأول لمحة كان لدى كل منا نفس الارتكاس. قال لي «كنت أظن أنك أكبر بكثير!»، وأجبت «رباه، ظننت أنك كذلك!». ضحكنا كثيراً حول ذلك وأصبحنا أصدقاء للتو.

في الوقت نفسه كان الباحثون مستمرين في تقليب الصبغي 21 بحثاً عن الجينة «الأخرى». مرت ثلاث سنوات منذ بدء التصيد. سبرت أعداد كبيرة من د.ن.أ عائلات ألزهايمر بدون أي دليل قوي عن مكان وجود الجينة. كان الكثير من الباحثين على وشك الإعلان، إن لم يكونوا قد أعلنوا بالفعل، بأن هدف بحثهم غير المجدي لا بد أن يكون شبحاً. إضافة إلى ذلك، فإن الأدلة الباهته على وجود عيب مرافق لألزهايمر على الصبغيات الأخرى كانت تظهر إلى المسرح بالتدريج. كانت الأشكال الوراثية للسرطان، وأمراض القلب، وأمراض كبيرة أخرى، قد بدأت تربط بجينات كثيرة، وكان القبول يتزايد بأن الزهايمر الموروث نتج من جينات كثيرة معيبة على صبغيات كثيرة وأن الحقل يجب أن يوسع بحثه.

مع ذلك، كان من الصعب جداً التخلي عن الصبغي 21،

خاصة أن الأشياء على مستوى الجزيئات يمكن أن تكون معقدة وصعبة القياس بحيث يخدع العلماء بالاعتقاد بأنها غير موجودة. يجب علينا نحن العلماء أن نذكر أنفسنا باستمرار بالمثل الشائع: إن غياب الدليل على وجود شيء ليس بالضرورة دليل على انعدامه. فكر في الأمر بهذه الطريقة. إذا بحثت عن كنغر صغير في السهول العشبية ولم تجد أياً منها، فإن ذلك لا يعني أن الكنغارو غير موجودة. قد تكون بعيدة جداً لا يمكن رؤيتها؛ أو قد تكون مختبئة خلف هضبة صغيرة، تتقلب على ظهورها؛ أو قد تكون واقفة في ساقية الماء، تشرب لفترة طويلة.

إن انعدام الدليل ليس دليلاً على العدم. كان أعضاء المختبر يسمعونني أكرر ذلك مرة بعد مرة. على الرغم من التصديد غير المجدي في أعالي الصبغي 21 وأسفله، فإلى أن تستنفذ جميع الاحتمالات يبقى هناك احتمال بأن الصبغي موطن لعيب ألزهايمر.

كان اليوم الذي أنهيت فيه طباعة أطروحتي مناسباً جداً حيث كان يوم سباق ماراثون بوسطن، يوم الوطنيين في نيسان/ أبريل سنة 1990. أسرعت أصابعي على لوحة المفاتيح، ولم أكن متأكداً من أنني سأنهي سباقي في الوقت المطلوب. في اليوم التالي، شاهدت على التلفاز فريق الجوارب الحمر وتمنيت لو

أنني لم أفعل ذلك. كان الفريق يسحق من قبل مالواكي، وانتهت المباراة 18 ـ 0. كنت أخشى أن يكون ذلك طالع سيء على أطروحتي. ولكن، في بداية أيار/ مايو، دافعت لمدة ساعتين عن أطروحتي في البناء ب في كلية الطب وسار كل شيء بيسر مع أنه لم يجر احتفال في القسم بعد ذلك، مثلما كان يجري بشكل تقليدي. جاء شخص واحد يهنئني وهو يحمل زجاجة كتب عليها «مبروك دكتور رودي». كنت أحتاج فقط إلى هذه الشهادة لكي أترك عذاب الدكتوراه وأبحر في العالم ـ عالم أحياء عصبية حر. من حسن الحظ أن وحدة غوسيلا للوراثيات العصبية كانت ستبقى دائماً موطني للمستقبل المنظور. كما فعل غوسيلا بعد أن حصل على الدكتوراه من مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا، فإنني تخطيت التمرين بعد الدكتوراه وانضممت إلى الهيئة التعليمية في هارفارد كموجه في الأمراض العصبية.

ولكن عندما جاء يوم البداية، جاء مطب أخير. مباشرة قبل المسير الاحتفالي إلى ساحة هارفارد، اتباعاً للتعليمات ـ والتي ربما كانت أفضل مما حصلت عليه في خمس سنوات ـ ذهبت إلى الخط المعين لي لأجد نفسي محاطاً ببحر من الوجوه الغريبة. اكتشفت أنني كنت بين خريجي كلية الشريعة! هل هذه نكتة ما! نبهت إلى أن قدم الغراب المطبوعة على ردائي كانت حمراء، وهذا رمز كلية الشريعة، وليست خضراء وهو رمز كلية الطب. كل ما استطعت التفكير فيه هو أنني عندما استأجرت

ردائي في مستودع هارفارد، أخطأ أحدهم وأعطاني الرداء الخطأ، مما جعلني انضم للخط الخاطئ.

سرعان ما جريت عبر الساحة منضماً إلى زملائي. لم أكن لأنجح كمدرس للشريعة.

مباشرة قبل التخرج، تلقيت مكالمة من بلاس فرانغيون، وهو عالم كيمياء حيوية وخبير عن البروتين النشواني في كلية طب جامعة نيويورك. في سنة 1982، قبل عزل غلينر لببتيد بيتا داء ألزهايمر، تميز فرانغيون ـ الذي صدف أنه ابن عم بعيد لماريا فرانغيون، زوجة جيم غوسيلا ـ بعزل أول بروتين نشواني مترافق مع اضطراب دماغي: داء نشواني وراثي شوهد في عائلات في آيسلاند، تبدأ أعراضه بسكتة دماغية يمكن أن تؤدي إلى الخرف. كان البروتين النشواني مقصوراً على الأوعية الدموية، وكان بروتينه مختلفاً عن نشواني ـ بيتا. أخبرني فرانغيون أنه كان يعمل على د.ن.أ عائلة هولندية أبدت نمطاً آخر من الداء النشواني الموروث المشاهد في الأوعية الدموية. هل أستطيع أن أساعده في تحديد تسلسل د.ن.أ العائلة؟ أخبرته أنني سأكون سعيداً بذلك. تركني بلؤلؤة صغيرة، مع أنني لم أفكر كثيراً بالموضوع في ذلك الوقت. بينما لم تكن أعراض العائلة الهولندية تماثل ألزهايمر، كان بروتينها النشواني يماثل نشواني ـ بيتا. وكان يظن أن أولئك المصابين قد يكونون حاملين لطفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لديهم.

أخبرت جوليا وعائلتها أن الاحتمال الأغلب هو أنها مصابة بداء ألزهايمر وليس بالفصام، وأنها قد تعيش من خمس إلى ثمان سنوات أخرى. بعد إحدى عشرة سنة، سنة 1978 في الرابعة والخمسين من عمرها، ودعت جوليا تاترو نونان عالمنا هذا. عانت عائلتها في محاولة لتأمين عناية جيدة لها، ناقلة إياها باستمرار جيئة وذهاباً بين منزلها وأماكن العناية الخارجية. كانت العناية بها في المنزل ومساعدات العناية على مدار الساعة باهظة التكاليف حتى أنها استنفذت كل قرش من دخل جون نونان. عندما كانت في المنزل، كانت جوليا تبكي بدون سبب، وتقول أشياء غريبة جداً، وتبقى قلقة ومشوشة حتى أن كل ما تمكن جون وأولئك القاطنين في المنزل من جمع فتاته من حياة عائلية كان يتفكك بسرعة. كان المساعدون يرحلون لسبب أو لآخر، وكانت جوليا تنقل مرة بعد مرة إلى دار عناية آخر، ولكن لفترة وجيزة فقط. لم ترغب الكثير من المؤسسات أن تتحمل مسؤولية مريضة تميل لأن تتجول طوال ساعات الليل ولأن تكون مخربة. لذلك كانت جوليا تعود إلى المنزل من جديد. قبل أن تموت، اتخذ جون القرار الصعب بطلاقها. وحيث أنها لا تملك أي شيء، صارت تحت رعاية الدولة، وصارت بذلك مؤهلة لأن تحصل على معونات العناية الصحية من مؤسسة المعونة الصحية.

- 7 -

طفرات، إلهامات

الأكثر فالأكثر،
مشكلاً رواقاً
أضيق
أو محراباً
من «نعم ونعم»

ـ كاي ريان، «نعم ونعم»

أحس الكثير منا بالحيرة التامة وقد حل علينا العقد الجديد. لِمَ لم تظهر طفرات في الـ د. ن. أ المرتبط بألزهايمر في العائلات الكثيرة المصابة بداء ألزهايمر الباكر البدء التي درست في قارات مختلفة ـ خاصة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا؟ إن النوع الباكر من المرض سببه عيب جيني واضح. ولكن لم نكن لنستطيع أن نأمل بإظهار تأكيد على العلاقة سبب ـ نتيجة بين الجينة المعيبة والمرض إلا بتحديد الطفرة.

جلست وغاي سالفيسين على مصطبة فندق فيلا دي مار في مساء دافئ من أمسيات شهر تموز/يوليو سنة 1989، إنه مكان عالٍ يطل على خليج بوليكاسترو في جنوب إيطاليا، نجترع شراب غرابا الإيطالي، وننظر إلى الماء المتدفق وقوارب الصيد الراسية بعيداً في الأسفل، كل ذلك ونحن نتبادل المعلومات حول ما وصلت إليه الأبحاث عن النشواني. كان سالفيسين آنذاك عالم كيمياء حيوية في جامعة ديوك، وكان كل منا قد حط في ماراتيا لحضور ورشة عمل ناتو عن مثبطات البروتياز المتعلقة بالدماغ. بعد أن تبادلنا الأخبار والنمائم حول المختبرات الأخرى، انتهى بنا الأمر إلى نقاش حول التساؤل عن وجود طفرة على الصبغي 21. على الرغم من أن معظم العاملين في الحقل كانوا قد بدأوا بالشك بوجود جينة «أخرى» وتحولوا بأبحاثهم إلى صبغيات أخرى، فإن الارتباط الذي أعلنه مشفى ماساتشوستس العام سابقاً مع الصبغي 21 كان لا يزال قادراً على صنع أعجوبة واحدة.

تساءل سالفيسين وهو يفكر بعمق، «ماذا تظن إذاً». «أتعتقد بوجود عيب على 21؟».

«اسمع إذاً. إذا كان هناك عيب فعلاً، فسنرى شهاباً ـ هناك بالضبط»، قلت ذلك وأنا أشير إلى السماء المليئة بالنجوم. «الآن بالتحديد». كانت تلك لعبة كثيراً ما كنا نلعبها أنا وشقيقتي التوأم آن في طفولتنا. لم أكد أكمل كلماتي حتى انقض خط

رائع مباشرة أمامنا. جلسنا مندهشين ومن ثم مضينا حتى وقت متأخر من الليل نتجرع الغرابا. بقيت أياماً أتساءل ما إذا كانت تلك الإشارة تعني أي شيء سوى مجرد الصدفة.

في شهر تموز/يوليو نفسه، على بعد عدة مئات من الأميال شمالاً في جامعة أنتويرب، كانت عالمة جينات جزيئية لا تزال تبحث عن طفرة ألزهايمر، ليس على الصبغي 21 فحسب، بل على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا فيه. كهداف ماهر، لم تكن كريستين فان برويكهوفن تستحي من التحدث عن ميل المجلات الطبية لأن تنشر «قمامة» مثيرة للمشاعر في موضوع ما، أو حتى عن قلة دعوة الحقل العلمي الذي يسيطر عليه الرجال لعالمات نساء. بنفس المزاج، لم تكن تتورع عن اتباع إحساسها الداخلي - حتى فيما يتعلق بجينة بحثت في كل أرجائها بحثاً عن العيب.

كانت إثارة فان برويكهوفن فرصة لا مثيل لها. مباشرة فوق بلجيكا، في مدينتين على الساحل في شواطئ هولندا المسطحة، كانت تعيش أربع عائلات تربطها صلة قرابة بعيدة وكانوا يصابون بمرض نشواني نادر جداً يخرب فيه النشواني أوعية الدماغ الدموية، مما يفسر النزف الدماغي الذي عادة ما يكون مميتاً بعمر الخمسين إلى الستين. إن المرض الذي كان هو نفسه الذي يبحثه بلاس فرانغيون، يعرف باسمه الطويل النزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني من النمط الهولندي.

على عكس داء ألزهايمر فإن النزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني من النمط الهولندي لا يغمر القشرة الدماغية باللويحات والكتل المتشابكة، وقبل حصول السكتة الدماغية لا يعاني إلا القليل من المرضى من الخرف. ولكن، وكما قلنا، فإن التوضع النشواني في هذه الحالة النادرة في أوعية الدماغ يتكون من الببتيد النشواني بيتا، تماماً مثل ألزهايمر. تم اكتشاف ذلك من قبل مختبر بلاس فرانغيون بعد سنتين من عزل غلينر للنشواني ـ بيتا.

كان لدى فان برويكهوفن إحساساً داخلياً قوياً بأنها ستجد طفرة مرتبطة بالمرض الهولندي في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وناقشت، بشكل منطقي جداً، أنه حيث يوجد العيب الهولندي فقد يكمن عيب ألزهايمر. بعد الحصول على الـ د.ن.أ من عينات دموية من أفراد العائلة المصابين بالنزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني من النمط الهولندي الأحياء إضافة إلى الـ د.ن.أ المستخلص من النسيج الدماغي للأموات، والذي كان يجمعه المشرح المرضي في جامعة لايدن في هولندا، قام مختبرها بالتعاون مع الباحثين في لايدن ببدء أبحاثهم. في شتاء 89/90، تأكدت العلاقة. نعم! كان الداء الهولندي مترافقاً مع شيء معيب على الصبغي 21. كان هناك حاجة للمزيد من التحليل لمعرفة ما إذا كان العيب يقبع فعلاً على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا موضع الشك.

كان جون هاردي، وهو عالم كيمياء حيوية يرأس مختبراً في قسم الوراثيات الجزيئية في مشفى كلية طب سنت ماري في لندن، وصديق قريب لفان برويكهوفن، قد لعب دوراً هامشياً في البحث. أصبحت أكثر فأكثر معرفة ومحبة لجون هاردي ـ وهو رجل أشعث يشبه كثيراً المغني بول مك كارتني بشعره الطويل الأشقر القذر. كان لديه قدرة عجيبة على اختصار البحث وتمييز المعطيات ذات المعنى من الهراء. ومثل الكثيرين منا، كان هاردي قد فقد الإيمان بإمكانية إيجاد عيب ألزهايمر على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، ولكن عندما بدأت فان برويكهوفن بالإمساك بطفرة الداء الهولندي، حثت زميلها على إلقاء نظرة أخرى على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. كان العالمان يشتركان في مجمع مشترك من عائلات ألزهايمر، كانت إحدى العائلات ـ وهي عائلة أحضرها هاردي للبحث ـ تعطي إشارات على وجود خلل فعلاً على الصبغي 21. لذلك جدد مختبر هاردي على الفور تحديده لتسلسل الأسس في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تحت توجيه عالمة الوراثيات الجزيئية أليسون غوتي.

روت لنا فان برويكهوفن أنها عندما قدمت مقالتها عن ارتباط الداء الهولندي بالصبغي 21 لمجلة العلوم، كانت هي وأعضاء مختبرها في الواقع يحتفلون بهدوء بانقلاب أكبر بكثير. كانوا قد عزلوا طفرة الداء بعينها، وكانت تتوضع تماماً في جينة

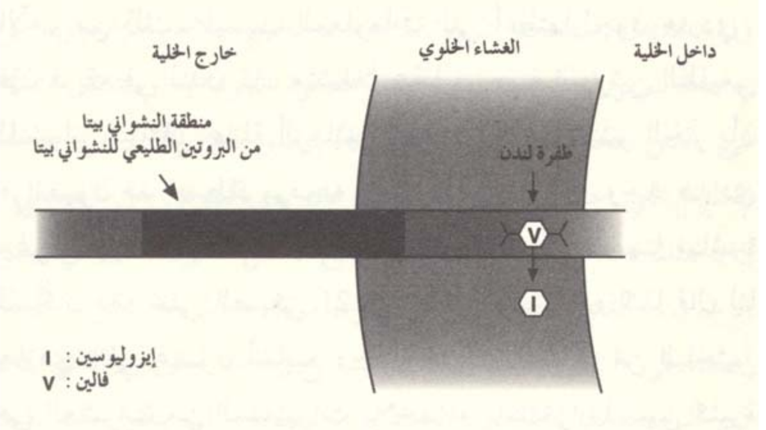
البروتين الطليعي للنشواني بيتا، تماماً مثلما تنبأت. قررت أن تنتظر وتنشر تلك الأخبار الأضخم في مقالة منفصلة. ولكن، ولدهشتها، سمعت أن فريقاً آخر ـ مختبر بلاس فرانغيون في جامعة نيويورك ـ استخلص أيضاً الطفرة الهولندية وستنشر مقالته في نفس العدد في شهر حزيران/يونيو سنة 1990 من مجلة العلوم التي جدول فيها نشر مقالة فان برويكهوفن عن الصبغي. كان ذلك، على سبيل السرد، يمثل العمل على تحديد تسلسل الـ د.ن.أ الذي ناقشه معي فرانغيون مباشرة قبل تخرجي، ولكنه أعطاه في النهاية لطالبة بعد الدكتوراه إيڤات ليڤي، والذي كان في الحصيلة الكاتب الأساسي للمقالة. لم يكن لدى فان برويكهوفن أدنى فكرة على أن باحثي لايدن كانوا قد تشاركوا في نسج العائلات الهولندية مع فريق فرايغيون.

وهكذا كان تفوق فريق نيويورك بفارق ضئيل على فريق فان برويكهوفن قد انتهى ما يشبه سباق دراجات من نوع ما بنهاية متقاربة جداً. وكما يلاحظ جون هاردي حول المساعي العلمية، فكثيراً ما يحدث أن يتجارى فريقان كدراجتي رهان بدون أن يعلم أحدهما بالضرورة عن وجود الآخر ـ يتقدمان للأمام، ويقعان، عجلة بعجلة، وكأن الدراجتين متشابكتان. ثم في لحظة السباق الأخيرة، تقدمت إحدى الدراجتين. «في غضون أسابيع، يمكن لإحدى المقالتين أن تحقق النجومية، بينما تغرق السفينة الأخرى».

مع ذلك فقد ظهر أن مقالة فان برويكهوفن عن الارتباط قد أعطت دعماً مؤكداً مهماً لمقالة فرانغيون عن الطفرة. ولكن الأهم من ذلك، فبسبب المعلومات التي أعطتها لجون هاردي، فإن فريقه في لندن كان منشغلاً بتحليل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في عائلة ألزهايمر المعنية. عندما انتشر الخبر بأن فرانغيون قد اصطاد برمحه الطفرة الهولندية، وجد هاردي وغوتي وزملاؤهما أنفسهم في موقف مثالي. «اتجهنا مباشرة للمكان ذاته على الصبغي 21 في عائلة ألزهايمر»، كما قال لنا هاردي. في غضون أسابيع وجدوا ما كان المئات من الباحثين في العشرات من المختبرات يلاحقونه باستمرار لسنين كثيرة طويلة: استبدالاً ضئيلاً مسبباً لألزهايمر في واحد من الأسس بدل آخر والذي يقع تقريباً حوالي سبعين أساساً بعيداً عن الطفرة الهولندية في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا! كان الأساس التيمين يتوضع حيث يتوضع عادة السيتوزين. في البروتين الذي ترمز له الجينة، يتوضع الحمض الأميني إيزوليوسين في المكان الذي يتوضع فيه عادة الفالين. تتعطل لأجل هذا السوية البشرية بالكامل.

جن جنون مختبر هاردي. لأول مرة في التاريخ حدد سبب لداء ألزهايمر. كان بلاس فرانغيون من نواحي كثيرة ـ أولاً بملاحظة أن النشواني في ألزهايمر والهولندي كانا مكونين من نفس القطعة البروتينية، ثم بتحديده الباكر للطفرة الهولندية ـ هو

الذي وضع أسس هذا الفتح التاريخي وكان هو الكناري الذي قاد الفأر إلى الجبن.



الشكل 1.7 البروتين الطليعي للنشواني بيتا: موضع أول طفرة اكتشفت لألزهايمر. رسم: روبرت د. موار

مع سمو قدر هذا الاكتشاف، فقد كان هناك منعطف مربك. لم تحمل أي من العائلات الواحدة والعشرين في مختبر هاردي الطفرة. بدا أن كتابة مقالة عن طفرة عائلة واحدة سيجعلها مهلهلة، ولكن هاردي كان على وشك الكتابة عندما تذكر فجأة بأنه قد اختزن في مجمدة المختبر الـ د. ن. أ عائلة ألزهايمر أخرى كانت أليسون غوتي قد حصلت عليها قبل سنتين من آلان روس في جامعة ديوك. يذكر هاردي أن «آلان لم يكن يؤمن بأنه توجد طفرة ألزهايمر على الصبغي 21، ولأننا كنا نعتقد بوجودها أرسل لنا الـ د. ن. أ العائلة بقدر من التبجح». كان رأي آلان في ذلك

الوقت بأنه لا النشواني ـ بيتا ولا النشواني لهما دور هام في المرض قد صار مشهوراً في الحقل العلمي.

يقول هاردي بأنه «حالما تذكرنا العائلة الأخرى قمنا بفحصها، وكان لديها نفس الطفرة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا التي وجدناها في العائلة الأخرى». «كانت تلك معلومات قيمة حقاً، لأن إيجاد الطفرة في عائلتين غير قريبتين كان يؤكد، من وجهة نظري، أن الطفرة هي إمراضية مسببة للمرض. كان الدليل النهائي موجوداً في تلك العائلة». مع ذلك فقد وجد هاردي نفسه «في مشكلة محيرة»، كما يقول، لأنه لم يكن يستطيع أن يخبر روزيز بالموجودات. «ذهبنا لتسجيل براءة الطفرة عبر الكلية الإمبراطورية» ـ المشرفة على مشفى سنت ماري ـ «وأخبرنا المحامون هناك بأنه لا يمكن بأي حال من الأحوال أن نخبر أحداً خارج المختبر عما وجدناه» ـ إلى أن تطبع وثيقتهم ـ «لأن البراءة سيكون لها قيمة قانونية وسنكون قد قوضناها».

اتبع هاردي تلك التعليمات، ويقول أنه ندم كثيراً على ذلك. بعد أن قبلت مجلة الطبيعة تقرير هاردي/غوتي سرب أحد المحكمين المعلومات، حسب ما قال هاردي، وقال بأن التسريب وصل إلى آذان صحفي في مجلة نيوزويك سرعان ما اتصل بآلان روزيز لكي يعلق على الخبر. (بعد عدة سنوات سرد روزيز القصة بشكل مختلف، مخبراً مجلة العلوم أن

شخصاً ما قد أرسل له نسخة عن مقالة الطبيعة بالفاكس ـ من محطة بادنغتون للقطار في لندن). يقول هاردي بأن تضافر السماع عن طفرة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من مصادر غير ملائمة إضافة لمعرفة أن اسمه لم يكن مذكوراً بين كتاب المقالة جعل روزيز «يفقد صوابه بالكلية». قام هاردي الذي لم يكن يشعر بأي التزام بأن يضع روزيز بين الكتاب، حيث أن روزيز نفر من الصبغي 21، بإرسال رسالة إلى روزيز، ولكنها وصلت بعد أن حصل الضرر.

سرعان ما بدأ هاردي بتلقي سلسلة من المخابرات الهاتفية شديدة اللهجة. كان روزيز المشتعل غضباً هو أول من اتصل؛ ثم بوب ويليامسون، رئيس هاردي ورئيس قسم الوراثيات الجزيئية في مشفى سنت ماري، الذي لابد أن روزيز قد اتصل به، كما يقول هاردي؛ ومن ثم المؤسسة القومية للصحة التي كانت تدعم روزيز؛ ثم المحامين من جامعة ديوك، التي يعمل فيها روزيز. يقول هاردي أنه عندما يكون موضع الهجوم فإن فرائصه لا ترتعد. أنا أرتكس بشدة لمن يصرخ علي ويزعق بي». وكان مما يضرم النار هو «فكرة أن هذه الطفرة التي هي أول ما كشف قد تكون هي فحسب الطفرة الآثمة ـ ويسوى بذلك أمر ألزهايمر بالكلية. وها قد وجدت الطفرة من قبل مجموعة إنكليزية صغيرة». في محاولة لإطفاء اللهب، أشرك هاردي روزيز ومارغاريت بيريكاك ـ فانس شريكة روزيز في

المختبر ككاتبين مشاركين في المقالة، ولكن ذلك لم يخمد الأمور. يقول هاردي بأننا «لم نتوافق أنا وآلان كما يجب منذ ذلك الوقت». «أظن أن القصة تظهر بأنني كنت على خطأ. أنظر إلى الخلف ولو عاد الزمن لما فعلت ما فعلته. كنت سأتجاهل محامي البراءة وأخبر آلان».

قبل أن تصل كتابات فريق هاردي للطباعة في شهر شباط/ فبراير سنة 1991 بعدة أشهر كانت الهمسات حول طفرة اللندنيين المصطادة تتناقل عبر أرجاء الحقل. وصلت الأخبار إلي من زميل أو آخر بعد أن انتقلنا، نحن المشكلون لفريق غوسيلا للوراثيات العصبية، إلى البناء 149 وهو المخزن السابق الضخم الذي تبلغ مساحته 650,000 قدم مربع في ساحة تشارلستون البحرية والتي اشتراها مشفى ماساتشوستس العام وأعاد فرشها لتكون موطناً لكم هائل من الأبحاث الطبية، وذلك من بين استعمالات أخرى. تقول الشائعات أنه خلال الحرب العالمية الثانية، فإن أكبر مخزون في العالم من الطوربيدات كان يختزن هنا. الآن وقد انتهت الحرب الباردة وكانت الحرب على الأمراض في تصاعد، كان مناسباً جداً أن يختزن البناء 149 خزائن الد.ن.أ بدلاً من الطوربيدات.

إذاً لم يكذب الشهاب فوق خليج بوليكاسترو! كان الصبغي 21 يحمل عيب ألزهايمر ـ مباشرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا! بعد سنوات من الانتظار ورؤية الطفرات

التي ترتبط بأمراض أخرى تكتشف بتسارع شديد، استطاع حقلنا أخيراً أن يعزل حيوانه الخاص. ولكن هذا تركنا بسؤال حام: كم من ألزهايمر الموروث بالتحديد سببته طفرة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا؟ هل فات البقية منا بشكل ما ذلك الخلل الصغير في أساس واحد عندما كنا نمسح الـ د.ن.أ في عائلات ألزهايمر الباكر البدء؟

كان يجب إعادة فحص جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في مئات من الأقرباء عبر جميع أرجاء حقل ألزهايمر. كان هناك أمل كبير بأن «طفرة لندن» كما صارت تسمى، أو أي طفرة أخرى على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا ستفسر توارث المرض في الكثير من العائلات المصابة بالمرض الباكر. ولكن بما أن الجينة وصبغيها قد درسا بعناية في عدد كبير من العائلات، مع عدم ظهور أي معطيات،أو معطيات ضئيلة، تدل على تورط الجينة، فقد كان هناك تشاؤم مماثل. كانت العائلات الأربع في مشفى ماساتشوستس العام على سبيل المثال قد درست بعناية كبيرة، كنت أشك بوجود طفرة لندن في هذه الحالات.

وكان مما أثار مزيداً من الشكوك، هو أن أدلة جديدة كانت تدل على تورط صبغيات أخرى. في جامعة واشنطن، حلل عالم الوراثيات العصبية جيرارد شيلينبيرغ مجموعة من عائلات ألزهايمر الباكر البدء ـ أقرباء يعرفون باسم ألمان

الفولغا ـ وتوصلوا إلى دليل ينم على جينة ضعيفة كانوا شبه متأكدين أنها ليست على الصبغي 21، مما كان يلغي جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. وأشارت في نفس الوقت بيغي بيريكاك ـ فانس في مختبر آلان روزيز في جامعة ديوك، إلى أنها هي والعاملين معها قد تعقبوا المرض إلى الصبغي 19 في عدد قليل من عائلات صغيرة باكرة البدء. إذا صح ذلك الخط من التحقيق، فإن له قيمة لا تقدر بثمن. كانت الدراسات الوبائية تدل بأن مظهراً موروثاً يساهم في أكثر أنواع داء ألزهايمر شيوعاً ـ ظهوره بعد عمر الستين ـ وهاك هاهنا أول إشارة الـ د.ن.أ على ذلك.

عندما نشر تقرير طفرة فريق هاردي من لندن أخيراً في شباط/فبراير سنة 1991 بشكل رسمي في مجلة الطبيعة، حل صمت غير عادي على كتّاب المقالة في مختبر لندن. يذكر هاردي أن «أجهزة الهاتف سكتت سكوت الأموات، لم يتصل أحد أبداً». «كان الأمر غريباً. كان الشخص الوحيد الذي اتصل بي هو إيڤان لايبيربيرغ من مركز أثينا للعلوم العصبية»، وهي شركة تكنولوجيات حيوية كانت تهتم بشراء براءة الطفرة من الكلية الامبراطورية، وقامت بذلك في غضون شهر. «أحسسنا في المختبر أن الناس كانوا مرتبكين، لأن ما فعلناه كان بسيطاً جداً». لقد أخذوا المعلومات، وذهبوا مباشرة إلى الخطوط الخلوية لعائلة ألزهايمر الوحيدة التي أوحت بوجود خلل على

الصبغي 21، وهاهي الطفرة تجلس هناك منتظرة. ربما كان الصمت في المختبر ناتجاً عن حقيقة أن الكثير منا قد علم عبر الإشاعات عن وجود الطفرة. من ناحية أخرى لم تكن وسائل الإعلام صامتة أبداً. زعقت جريدة نيويورك تايمز على صفحتها الأولى «إيجاد طفرة جينية تسبب داء ألزهايمر». في حين تفاءلت جريدة لندن تايمز أكثر وأكثر «الارتباطات العائلية تقدم أملاً في شفاء داء ألزهايمر».

لقد مر حوالي سبع سنوات منذ أن عزل جورج غلينر وكاني ونغ الببتيد النشواني - بيتا من لويحات المرض الدماغية، وفجأة أعطى عملهم ثماره. وها قد قدم الحقل العلمي نظرية المفرزات المتألقة - المقصات الكيميائية التي قد تكون مسؤولة عن قطع النشواني - بيتا الموجودة والتي تتراكم في الدماغ. ونحن نعلم الآن أن عائلتين على الأقل، وربما أكثر، من العائلات المصابة بالمرض الباكر البدء كانت تحمل جينة معيبة للبروتين الطليعي للنشواني بيتا. هل أثرت هذه الجينة بالطريقة التي تعاملت فيها المفرزات مع البروتين الطليعي للنشواني بيتا وحررت النشواني - بيتا؟ حوالي ذلك الوقت ظهرت طفرة لندن إلى السطح، وهذه موجودات أخرى جديدة تهز الحقل، مما يضمن أن يدخل عدد أكبر من الباحثين في شبكة النشواني.

في سنة 1990 وفي اجتماع في طوكيو، استمع المئات من العلماء ومعظمهم يابانيون بإصغاء بينما كان طبيب الأمراض

العصبية بروس يانكنر يخبر عن الكيفية التي أضاف فيها هو والعاملون معه في مشفى بوسطن للأطفال قطعة النشواني ـ بيتا، التي صنعوها في المختبر، إلى مزارع من العصبونات المستحصل عليها من حصين الجرذان. (الحصين كما نذكر هو أحد مناطق الدماغ التي تتأثر بشدة بداء ألزهايمر). خلال يوم أو يومين، ماتت حوالي ثلاثة أرباع خلايا دماغ الجرذان بسبب ما بدا أنه سمية شديدة للنشواني ـ بيتا. كان هذا يعتبر أحد أهم ما تكشف في حقلنا حتى اليوم. منذ أيام ألواس ألزهايمر، ظل العلماء في حيرة ما إذا كانت بعض الملامح القاتلة للويحات النشوانية تسبب تنكس العصبونات الذي يحصل في المرض. نعم لقد غمرت كمية كبيرة من المواد الدماغ، لكن الكثير أحياناً لا يعني بالضرورة السوء. دلت موجودات سابقة ليانكير وريتشيل نيف بأن جزءاً ما من البروتين الطليعي للنشواني بيتا كان ساماً عصبياً.

ولكن هنا، كان على ما يبدو أول إظهار بأن ببتيد النشواني ـ بيتا الآتي من البروتين الطليعي للنشواني بيتا، عندما يتحرر فإنه قد يكون القاتل الفعلي الذي يستخدمه المرض لقتل العصبونات ومشابكها.

بالنسبة ليانكنر، كان تقديمه لهذه البصيرة العظيمة أمراً مرهقاً. يذكر بأنه «كاد لا يستطيع أن يكمل عرضه». ذلك أنه كان حديث العهد نسبياً في حقل أبحاثنا وحديث العهد بالكلام

إلى الملأ، ولم يكن قلقاً فحسب، بل أنه إنزعج أيضاً بسبب حب اليابانيين للتصوير. استمرت أضواء الفلاش تلمع في عينيه، مما حدا به لأن يفقد تسلسل أفكاره.

بعد شهرين من الزمن في اجتماع العلوم العصبية السنوي، أعلن يانكنر أنه هو وفريقه قد قطعوا خطوة أخرى. كنت ضمن الحضور، ومثل كل من كان في الغرفة، كنت أصغي بإنصات. في هذه المرة حقن يانكنر وأعضاء الفريق النشواني ـ بيتا مباشرة ضمن أدمغة الجرذان، وهنا أيضاً حصل أثر كبير سام. بعد وصف هذه الحصيلة، وعلى البديهة زين يانكنر كلامه بكلمات قليلة تذكرها من مكان ما. «لم يفت على» ملاحظة فريقه أن تثبيط سمية النشواني قد تخدم كمداخلة علاجية لداء ألزهايمر. كانت كلماته المختارة مصاغة على كلمات مقالة واتسون وكريك سنة 1953 عن اكتشافهم لبنية الـ د.ن.أ: «لم يفت على ملاحظتنا أن التزاوج المحدد الذي نفترضه يدل مباشرة على احتمال آلية نسخ للمادة الوراثية». يذكر يانكنر عن أدائه أنه «قال النكتة، ونجح المزاح».

بينما لم يكن الدليل على أن قطع النشواني ـ بيتا قد يعني الموت للعصبونات لم يكن بحجم اكتشاف واتسون وكريك، فإذا صحت موجودات يانكنر، فإنها ليست بنكتة على الإطلاق. قد تعطي معارف يمكن أن تساعد في النهاية في منع هجوم ألزهايمر على العصبونات. شحن وصف يانكنر الحقل، ولكن

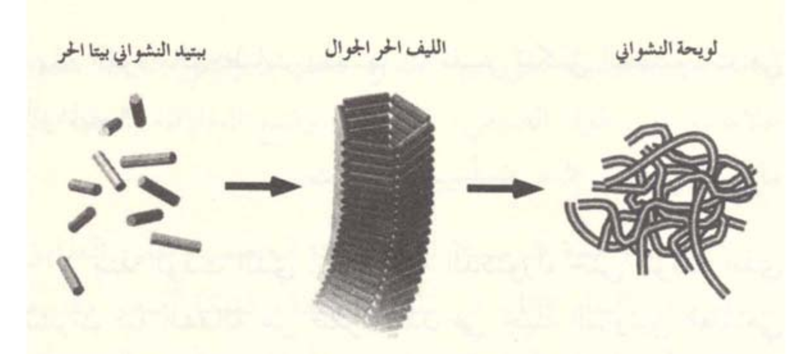
مع الإثارة العظيمة، كان هناك تشاؤم أيضاً. كان عمله يدور حول الافتراض الأساسي بأن النشواني ـ بيتا يدور حراً في الدماغ. حيث أنه لم يعثر على النشواني ـ بيتا إلا مقيداً في اللويحات، ولم يره أحد ينطلق حراً، فإن ذلك يدل على أنه لو كان فعلاً ينطلق حراً، فلا بد أنه يوجد بمستويات منخفضة جداً. مع ذلك فإن المستويات التي استعملها يانكنر كانت عالية جداً ـ ربما عالية إلى حد يجبر على حصول السمية. كان هناك شيء آخر يلقي بالشكوك: إذا كان النشواني ـ بيتا ساماً، ألا يجب أن يكون الأمر نفسه صحيحاً بالنسبة للويحات؟ مع ذلك فإن هذه التكتلات كانت تجلس أحياناً مباشرة قرب ما يبدو أنها عصبونات سليمة. وكان مما يثير الشكوك أيضاً هو أن مناطق الدماغ التي كانت مليئة باللويحات لم تكن تتوافق تماماً مع المناطق التي تبدي موت العصبونات الشديد.

هل يمكن أن يعني هذا أن النشواني ـ بيتا حالما يتجمع في اللويحات يتوقف عن سميته؟ يتوافق ذلك مع النظرية التي كنا أنا وباحثين آخرين نستكشفها: إذا كان النشواني ـ بيتا يوجد فعلاً متجولاً حراً في الدماغ وكان حقاً مميتاً، فلربما كانت اللويحات تعمل في الواقع كآلية حماية تأخذ النشواني ـ بيتا من المحلول حتى لا يؤذي الجسم.

حيث أنني كنت في نضال عنيف لتحليل الكيفية التي تنظم فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الدماغ، فقد قاومت

الإغراء بأن أذهب لطاولة الاختبار وأجرب تجربة يانكنر. ولكن الكثير من مجموعات البحث الأخرى أجرت الاختبار. رأى بعضهم ما رآه يانكنر - تدهوراً شديداً للخلايا في وصلات حصين الجرذان بالكمية من النشواني - بيتا المحقونة. ولكن آخرين، حتى مع تكرار المحاولات، وعلى حساب الكثير من الجرذان، لم يستطيعوا أن يعيدوا نتائج يانكنر. كلما صرفوا المزيد من الوقت في المحاولة، وكلما زاد سخطهم، كلما زاد لومهم ليانكنر إما لعدم بوحه بالتفاصيل الدقيقة لبروتوكوله أو لتضخيم نتائجه.

كما ظهر للنور بعد ذلك، فقد كان هناك سبب وجيه لماذا استطاعت بعض المجموعات ولم تستطع أخرى أن تعيد التجربة، وهو تفسير يقول يانكنر أنه لم يكن قد انتبه إليه في البداية. في أنابيب الاختبار، تلتئم ببتيدات النشواني - بيتا بالتدريج إلى بعضها البعض وتشكل لييفات قبل التكتل على شكل لويحات - وكان يبدو أن اللييفات هي السامة! قدم كرستيان بايك و كارل كوتمان من جامعة كاليفورنيا في إيرفاين للحقل العلمي هذه الهدية من التبصر. إذا لم تكن الببتيدات قد حضّرت بشكل صحيح، أو لم يسنح لها الوقت لتنضج، فإن النتائج لم تعط الأثر السام نفسه. صدف أن غرفت تجربة يانكنر من هذا الشرط الضروري للسمية.



الشكل 2.7 الببتيد بيتا وتجمعه أولاً إلى ليف ثم إلى لويحة.
رسم: روبرت د. موار

بأخذ كامل المعطيات، فإن الخلاف الذي نشب حول عمل يانكنر يعكس أهمية الحكم على ما إذا كان النشواني ـ بيتا فعالاً بشكل كاف لقتل العصبونات. كان لخيط يانكنر الاستقصائي الأثر الإيجابي بفتح صندوق باندورا من الأسئلة الصعبة التي كان يجب أن تبحث إلى حد بعيد ـ وهي لا تزال تبحث. لأنه على الرغم من أن سمية النشواني ـ بيتا قد ثبتت في ظروف معينة، فحتى اليوم لا يزال المحلفين غير متفقين على ما إذا كانت سميته قادرة على قتل العصبونات إلى الدرجة التي نراها في ألزهايمر والتي تمثل بالتالي هجوم المرض الأساسي. يقول يانكنر اليوم بأنه «لم يثبت بعد أن سمية النشواني ـ بيتا هي سبب ألزهايمر. أنا آخر من يناقش في ذلك». «ولكن في هذه اللحظة، لا توجد آلية أخرى مدعومة

بهذه القوة بالمعطيات يمكنها أن تفسر تنكس العصبونات في ألزهايمر».

منذ الوقت الذي أنهيت فيه الدكتوراه حتى الوقت الذي نشرت فيه المقالة عن طفرة لندن في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا التي تم القبض عليها، كانت الأمور بمحرابي في وحدة جيم غوسيلا تسير بشكل كليل. ولكن حالما أصبح العيب على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا رسمياً على الطاولة في بداية سنة 1991، بدأ الوطيس يحمي في مختبري مباشرة. (قبل أشهر قليلة كنت قد أعطيت مختبري الخاص المزود بطاولتي مختبر كاملتين.) كان من الضروري أن نسحب الـ د.ن.أ عائلات ألزهايمر في مشفى ماساتشوستس العام ونفحص مرة أخرى جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا فيه بحثاً عن طفرة، هذه المرة من خلال التسلسل الفج. ربما تكون اختباراتنا السابقة بالارتباط الجيني قد كذبت. الأكثر من هذا أنه أضيف أقرباء جدد لحظيرة مشفى ماساتشوستس العام المتنامية وقد يكونون يحملون العيب. مع الوقت، حصل مختبري على أول منحة فدرالية كبيرة لتغطية عمل التحريات هذا، والتي نالتها بمعظمها دونا رومانو، وهي فنية ورثتها من غوسيلا. كانت رومانو تساعدنا أنا وغوسيلا في مشروع مختلف حتى ـ الخارطة الفعلية للصبغي 21. هذه الخارطة أكثر تفصيلاً بكثير من

الخارطة الجينية التي تم العمل عليها، والتي كانت تضع علامات على طول الصبغي، إن هدف وضع الخارطة الفعلية هو ملء كامل طريق الـ د.ن.أ بين العلامات.

كانت وحدة غوسيلا للوراثيات العصبية على الطابق السادس في البناء 149، في تلك اللحظة، تشكل صف مفتوح من طاولات الاختبار تمتد على ما طوله حارة في المدينة. كانت النوافذ الواسعة الشرقية تسمح بصرف الانتباه اللطيف إلى مراكب نقل البضائع ومراكب نقل النفط وهي تدخل وتخرج بصخب من ميناء بوسطن. لم يكن التركيز على وراثيات ألزهايمر سوى قطعة واحدة من الفطيرة. كان العيب المحدد لهنتنغتون على الصبغي 4 أسهل نيلاً من الصبغي الذي يقطن عليه، كان ذلك البحث المضني لا يزال مستمراً. كان العشرات من أفراد جيش غوسيلا يستقصون شذوذات الجينات المرتبطة بخلل التوتر، وداء باتين، ولو غيهريغ، وداء ويلسون، والداء الليفي العصبي، وأمراض عصبية أخرى.

في الصيف الماضي، كان الرئيس جورج بوش قد وقع بياناً يخصص التسعينيات على أنها «عقد الدماغ». نص البيان على أن هناك الكثير لنتعلمه عن هذه الأعجوبة من الخلق «البديعة جداً ـ والسرية»، خاصة الأمراض التي تنتهك منه. بالنسبة لنا نحن العاملون تحت سقف غوسيلا في مقدم الجبهة، كم كانت الفرص كبيرة، وكم كانت فرصتنا خاصة.

كنت أعلم تماماً أن العشرات من المختبرات الأخرى كانت تبحث في خطوط خلوية عن عيوب في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. كما أخبرت رومانو، كان يجب علينا أن تبتكر وسيلة أسرع لمسح الـ د.ن.أ عائلاتنا، مما كان يعني 200 خطأً خلوياً، أو أننا سنتراجع للوراء. وتقديراً لها، قامت رومانو بذلك، باستعمال أداة ثورية جديدة تسمى تفاعل البوليميراز المتسلسل، تشاركاً مع تكنولوجياتها الخاصة بتحديد التسلسل.

كان تفاعل البوليميراز المتسلسل يصبح وبسرعة بالنسبة لعلماء الد.ن.أ أمراً لا يقدر بثمن. كانت تسمح للعالم بأخذ قطعة صغيرة من الـ د.ن.أ تحصل عليها من الدم، أو العظم، أو نسيج آخر ـ أو د.ن.أ من خط الشخص الخلوي المثبت ـ وتضاعفها ملايين المرات ضمن ساعات قليلة، مما يؤمن بسرعة كمية كافية من الـ د.ن.أ لتحديد التسلسل أو أي عمل آخر. اختفت الخطوات الصعبة لقطع الد.ن.أ يدوياً، وإدخالها في ناقل، وتضخيمها في جرثوم. تقول رومانو بأنه «من خلال تفاعل البوليميراز المتسلسل، فإن العمل على مسح د.ن.أ عشرة أشخاص أصبح يستغرق يومين فقط، بدلاً من أسبوعين». «لقد سرعت العمل بسرعة كبيرة حتى بدا وكأنه، قبل تفاعل البوليميراز المتسلسل كنت أعمل بالحركة البطيئة».

كان تفاعل البوليميراز المتسلسل قد طور في منتصف الثمانينيات من قبل كاري مولس في مؤسسة سيتاس وهو يسخر

أنزيماً من جرثومة تعيش في الينابيع الحارة وفي فوهات البراكين الحارة وفي أعماق المحيطات. يمكن للبوليميراز تاك، كما يسمى الأنزيم، أن يقرأ شريطاً منفرداً من الـ د.ن.أ وينسخه، متحملاً في نفس الوقت حرارة الغليان العالية المطلوبة من آن إلى آخر في عمليات تضخيم الـ د.ن.أ. كان تفاعل البوليميراز المتسلسل يمثل قفزة هائلة للأمام، بحيث أنها جلبت لموليس جائزة نوبل سنة 1993. العظم من حصان عمره 30,000 سنة في سيبيريا؛ قطرة من الدم الجاف موجودة على سيارة فورد بروكونو بيضاء؛ اللعاب الجاف على مظروف لحس باللسان. أينما تخلف العضوية خلية، فهناك إمكانية استعمال تفاعل البوليميراز المتسلسل لاستعادة الـ د.ن.أ. وحيث أن الـ د.ن.أ مادة كيميائية، فإنها تتبلور عندما تجف، ولكن خلطها بالماء يمكن أن يعيدها إلى الشكل المحلول ـ مثل، على سبيل المثال، بلورات السكر ـ حيث يمكن لأنزيمات تفاعل البوليميراز المتسلسل أن تضخمها. لكن العلماء أصبحوا يدركون أن الـ د.ن.أ الذي عمره أكثر من 100،000 سنة قد يكون قد فُسد إلى حد لا يمكن استعادته. لذلك فإن الخيال العلمي في فلم حديقة جوراسيك عن تناسل د.ن.أ الديناصورات لإعادة بعث هذه المخلوقات التي فنت منذ زمن طويل ـ حتى د.ن.أ الديناصورات الموجود في الحشرات الماصة للدماء المحفوظة في الكهرمان ـ يبقى مجرد خيال علمي، في هذا الوقت على الأقل.

بحلول صيف سنة 1991 كانت رومانو قد حددت تسلسل الأسس في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من مرضى في أكثر من ثلاثين عائلة ألزهايمر وست وعشرين حالة منفردة. لم تظهر طفرة لندن في أي منها. قد تكون منطقة الطفرة المعروفة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تشير فقط إلى بقعة ساخنة حيث تختفي طفرات ألزهايمر المختلفة في عائلاتنا، لذلك كانت الخطوة المنطقية الأخرى هي استقصاء المناطق المجاورة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. تذكر رومانو بأنه «كان من المثير أن يكون لدي طريقة سريعة لمسح الد.ن.أ لم تكن تستخدم في مختبر آخر وإدراك أنني قد أجد طفرة لم يرها أحد آخر». كانت هوايتها الغوص في البحار في عطلة نهاية الأسبوع، فإنها كانت تقارن تصيد الطفرات بغرابة ملاقاة ما لا يتوقع تحت الماء. «أما البحث عن الطفرة ـ حسناً، إنه يشبه ملاقاة عاري الخيشوم، وهو رخوي يشبه البزاقة، يميل لأن يكون مراوغاً جداً وهذا ما يجعله أجمل بكثير عندما تراه».

لكن السنة طالت، ولم تأت رومانو بشيء. ثم في تشرين الأول، وصل خبر إلينا: وجدت طفرة ثانية في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من قبل ميريل بينسون في مختبر جامعة إنديانا في أحد العائلات هناك. بدلت الطفرة نفس الحمض الأميني في بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا مثلما فعلت طفرة لندن، لكنها اشتملت على بديل مختلف للد.ن.أ:

أدنين حيث يجب أن يكمن السيتوزين في الحالة الطبيعية. مباشرة عقب تلك الأخبار جاء تقرير آخر من مجموعة جون هاردي. لقد وجدوا طفرة ثالثة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في نفس المنطقة. وأنا مصاب بالإحباط، أخشى أنني وضعت الكثير من الضغوط على رومانو. تؤكد رومانو «ضغطاً شديداً، وبتعابير الغوص في البحار، ضغطين جويين من الضغط». كيف استطاعت هذه الفرق الأخرى أن تجد الطفرات، بينما فشلنا نحن؟ قلت لها: انسحقي! في المؤتمرات كنت أتلقى الكثير من سخرية الزملاء لعدم تمكننا من إيجاد طفرة خاصة من جون هاردي الذي كان قد أنشأ نادي بريد ألكتروني مخصص لطفرات جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. في أحد الأيام،خابرني جيري شيلينبيرغ، الذي لم يظهر عنده أي طفرة أيضاً قائلاً بأنني «حقاً أشعربالزورية، هل نقوم بشيء ما خاطئ تماماً؟».

كان هناك جواب سهل للسبب الذي لم يكتشف فيه مختبرنا أي طفرة. في نهاية سنة 1991 وصلنا لنتيجة أن عائلات ألزهايمر في مشفى ماساتشوستس العام لا تحمل طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. كذلك الأمر في عائلات شيلينبيرغ، ولا معظم الأقرباء الذين جمعتهم المجموعات الأخرى. كان يجب في جميع هذه العائلات أن يكون المرض قد نشأ من طفراة أو طفرات موروثة مختلفة في مكان آخر من

المجين. بعد أن عرض فريق بعد آخر نتائجهم، أصبح من الواضح أن طفرات جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تفسر نسبة ضئيلة فقط من داء ألزهايمر الموروث. حتى اليوم، فإن الطفرات الثمانية المكتشفة تفسر ما يقارب 2 إلى 3 في المئة من الحالات الموروثة ذات البدء الباكر، أو أقل من 1 في المئة من جميع حالات ألزهايمر، صغاراً وكباراً.

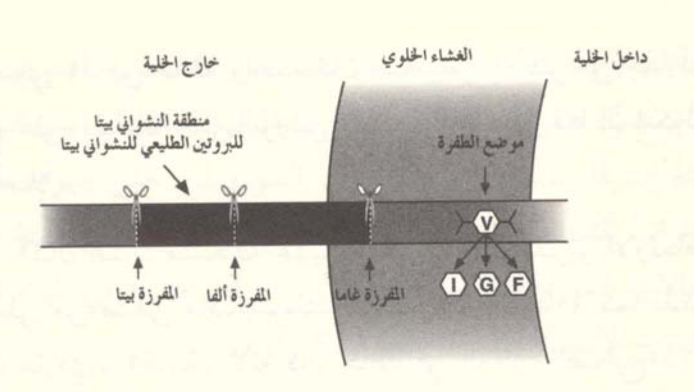
ماذا عن تقارير مشفى ماساتشوسيتس العام السابقة عن ارتباط بين ألزهايمر وشذوذ ما على الصبغي 21 والمشاهد بشكل أساسي في العائلة الإيطالية؟ الإدعاء الذي أبقى ذلك العدد الكبير من العاملين في الحقل يمشطون الصبغي 21 بحثاً عن جينة «أخرى»؟ حسناً، لقد كذبت درجات لود التي قوضت المعطيات، كما يحصل أحياناً في القياسات الإحصائية. كانت المقالة خاطئة بالكامل. كما كان سيظهر في المستقبل فإن عيب الـ د.ن.أ في العائلة الإيطالية، إضافة لعائلات ألزهايمر الثلاث الأصلية الأخرى في مشفى ماساتشوست العام كان يكمن على صبغي مختلف تماماً.

ما هذا التناقض الذي أصبح لدينا! بسبب موجودات هيسلوب التي أشارت إلى خلل على الصبغي 21، قرر مختبر جون هاردي أنه هو أيضاً عنده عائلة مرتبطة بالصبغي 21. مع ذلك، بينما ظهر أن معطيات مشفى ماساتشوستس العام الأصلية كانت خاطئة، فإنه قد ظهر أن ربط فريق هاردي المرض

بالصبغي 21 في عائلة واحدة كان صحيحاً! الأكثر من هذا أن الآثم على 21 كان جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المشكوك بها أصلاً.

«كان هناك مشكلة عويصة غريبة بأن تقرير الارتباط الأصلي من مشفى ماساتشوستس العام كان خاطئاً»، كما يذكر جون هاردي، «غريبة، لأنه كان خاطئاً في المكان الصحيح».

ربما كان موقع أول طفرة وجدت على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا يعكس جوهر ماهية إثمها. في بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كانت الطفرة تجلس على بعد عدة حموض أمينية عن المكان الذي من المفترض أن يكون فيه البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد قص بأحد المفرزات ـ غاما ـ ليولد النشواني ـ بيتا. إن مضمون ذلك صار على الفور واضحاً وسهلاً ممتنعاً: يبدو أن الطفرة بشكل ما تزيد من احتمالات القص التي تقوم بها المفرزات وبالتالي تزيد من تحرير الكميات غير الطبيعية من النشواني ـ بيتا. إذا صح ذلك، فإن عزل المفرزات أو تتبع آلية فاعليتها يمكن أن يسرع تطوير أدوية يمكنها أن تستهدف وتثبط فاعلية المفرزات، مما يمنع تراكم النشواني في الدماغ.



الشكل 3.7 بروتين جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا: أول ثلاث طفرات مكتشفة ومواضع قص المفرزات الثلاث.، رسم : روبرت د. موار.

ساهراً حتى ساعة متأخرة من الليل في مختبره في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، كان جورج غلينر أحد الباحثين الكثيرين الذين أخذوا على عاتقهم تحدي تصيد المفرزة بيتا ـ المفرزة الأخرى التي تحرر النشواني ـ بيتا. كانت بيتا تبدو كمفرزة أسهل منالاً من غاما لأنها على عكس غاما لم تقم بالقص في الغشاء الخلوي. إن كون غاما تقص ضمن الغشاء أمر محير، حيث أن الغشاء الخلوي ليس عادة مكان عمل البروتياز. كان غلينر وجوي أشد حرصاً على تخفيف وطأة المرض على المرضى وعائلاتهم من أي وقت مضى، وقد افتتحا مركزاً ثانياً للعناية اليومية بمرضى ألزهايمر، والذي كان مثل المركز الأول، ممتلئاً بأكبر عدد من المرضى يمكن أن يتدبره العاملون وتتسعه الغرف. منذ أن حاصر غلينر قطعة النشواني ـ بيتا، وما تلا ذلك من جيشان مجتمع الأبحاث

متقدماً إلى الأمام في سبر الأسس الجينية للداء، كان غلينر يحس بحماس شديد للعمل على طاولة المختبر، وكان يبدو أن حلم الحصول على الجواب النهائي لداء ألزهايمر قريب المنال جداً، بحيث أنه تجرأ على الحلم بأن يرى حلاً للمرض خلال حياته. ربما يكون هو الشخص الذي سيحل المعضلة بالكامل. مع ذلك فقد كان حكيماً إلى الحد الذي يعرف معه أنه بعد أن يساهم المرء بإنجاز عظيم، فكثيراً ما لا يتبقى لديه المزيد من الذهب لينفقه.

يقول هنري فيسنيفسكي، صديق العمر لغلينر وزميله في العمل وهو يتكلم عن المشاعر التي تقود غلينر بشكل مماثل «أحب أن أكون عالماً، لأنني أواجه كل يوم بسؤال جديد». «في الأحجية، كثيراً ما تبقى قطعة واحدة ليس لها مكان مناسب مما يهدم بقية حلولي. أفقد عندها النوم، فقط بسبب الإثارة. أكون قريباً جداً من حل معضلة ـ لكن الخبرة تظهر لي أنني لن أحصل على جواب. بدلاً من ذلك أحصل على سؤال جيد آخر، وربما أحل جزءاً من المشكلة، ولكني لن أحلها. هناك فتوحات مثل ما قام به غلينر، ولكن هناك فجوات كثيرة بينها».

لإيجاد المفرزة ـ بيتا، كان على غلينر والفنيين العاملين معه أن يبحثوا عن أنزيمات في الدماغ تقص تماماً في نفس الموقع على البْروتين الطليعي للنشواني بيتا حيث تقص المفرزة بيتا، آملين بترشيح مجمعاً من الأنزيمات المشتبهة ليصفوا أنزيم

بيتا المبهم. كانت نسبة الحصول على نتائج إيجابية كاذبة عالية، وكان العدد المحدود لفنيي غلينر الذي يساعد في تحضير الأعضاء المرسلة إلى بنك الأدمغة في المختبر ويقوم بمهمات أخرى، هو السبب في بطء التقدم. في نفس الوقت، كان كايني ونغ، قد انتقل إلى مكان آخر. في النهاية انضم إلى مختبرات جبال الروكي في هاملتون، مونتانا، حيث يبحث اليوم في أمراض البريون.

كانت جامعة كاليفورنيا في سان دييغو قد قطعت شوطاً كبيراً لأن تصبح واحدة من أفضل المراكز التعليمية للعلوم العصبية في البلاد. الآن، في سنة 1991، كان لدى الجامعة ثلاثي من باحثي ألزهايمر تحسد عليه، غلينر، وروبرت كاتزمان، وبوب تيري. كان العالمان الأخيران قد حضرا من كلية ألبرت آينشتاين في أواسط الثمانينيات عندما دعي كاتزمان لرئاسة قسم العلوم العصبية في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو، مما أقنع تيري بأن ينتقل إلى الغرب بدوره. حيث أن اختصاصيهما كانا متوافقين جداً ـ تيري المشرح المرضي العصبي وكاتزمان طبيب الأمراض العصبية ـ فقد شكلا فريقاً لا يعرف التعب في جهده تجاه ألزهايمر، على كل من المستويين العلمي والإداري. بحلول بداية التسعينيات كان كل من الرجلين عميداً محترماً في الحقل، حيث أنهما صارا أبوين وجدي علم لعدد لا يحصى من العلماء. مع ذلك، واحسرتاه، فإن الثلاثي غلينر ـ

كاتزمان ـ تيري لم يعمل بالواقع كذلك. حتى رغم وجودهم جنباً إلى جنب ـ حيث كان غلينر في بناء العلوم الأساسية، وتيري وكاتزمان بجواره في بناء التعليم الطبي ـ فكما يعرف كل من في الحقل، لم يكن هناك مودة بين أحد المعسكرين (كاتزمان وتيري) والمعسكر الآخر (غلينر). كانت المناوشات في الأبحاث بين الجانبين تمتد لعهد قديم، حسبما يقول أولئك الذي عملوا معهم، واستمر الأمر في التصاعد عندما صاروا في جوار واحد.

في نيسان/ أبريل سنة 1991، سمح غلينر، الذي كان يقارب الرابعة والستين من العمر، بأن يقتنع من قبل جوي بأنه يعمل بجهد زائد وأنه يحتاج إلى إجازة لعدة أيام. تذكر جوي بأن «غلين كان يبدو شاحباً ومضنى، وظننت أن ذلك كان بسبب الساعات القاسية الطويلة التي كان يبذلها». ذهبا للإقامة في فندق صغير في إيديلوايلد، وهي مدينة صغيرة في الجبال فوق بالم سبرنغ، وحيث أنهم أُخذا كثيراً بالسلام والهدوء، فقد قررا أن يبحثا في الريف عن منزل للإجازة. بينما كان في السيارة مع الوسيط العقاري، بدأ غلينر يحس بصعوبة في التنفس وافترض أن سبب ذلك هو ارتفاع المكان. في تلك الليلة ساء تنفسه، وعندما عاد إلى لا جولا في اليوم التالي، ذهب الزوجان مباشرة إلى المركز الطبي في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو حيث فحص زملاء غلينر، وهو زميلهم في الجامعة. استبعدوا وجود

هجمة قلبية، ولكن رئتيه، كما اكتشف، كانتا تحتويان على كمية زائدة من السوائل، وهي إشارة إلى قصور قلب احتقاني. اختبر ذلك إلى حد أبعد، وفي رسالة كتبها فيما بعد إلى أحد تلاميذه المفضلين بعد الدكتوراه، مارك بيبيس، وصف غلينر التشخيص، الذي تأكد منه بنفسه بمشاهدة نتائج التلوين من نمط أحمر الكونغو لنسيج قلبه. كتب يقول أن «خزعة القلب عبر القثطرة أظهرت الصدمة التي أصيب بها الجميع ـ الداء النشواني».

أو الداء النشواني القلبي الشيخي، كما يعرف هذا المرض القاتل رسمياً. يقول زملاء غلينر بأن ذلك كان أغرب منعطف في الأقدار عرفوه. إن الآثم الأساسي في هذا النوع المحدد من الداء النشواني هو الترانسثيريتين، وهو بروتين نشواني، عندما يتجمع في لييفات نشوانية فإنه يشكل نفس البنية المطوية بيتا القاسية كالظفر مثل بنية لييف النشواني ـ بيتا في ألزهايمر. في حالة غلينر، كانت أوعية القلب الدموية وحجراته تنسد بشكل متزايد بتجمعات الترانسثيريتين. بينما كان يعمل في المؤسسة القومية للصحة، كان قد عزل نفس هذا النشواني من المرضى بنفس حالته ودرسه بشكل مستغرق. عندما تم تشخيصه في سنة 1991 كان يعلم تمام العلم بأنه لا يملك سوى من أربع إلى ثماني سنوات قبل أن يجري المرض مجراه.

كان يعرف وجود نمط وراثي من هذه الحالة النشوانية،

ولكن لم يكن لدى غلينر قصة عائلية للمرض ولم يظهر الـ د.ن.أ لديه أي طفرة. قرر غلينر بأنه ربما كان حالة منفردة، وقد أصيب بها خلال فترة حياته ـ ليس بالعدوى. عدا عن أمراض البريون، لم يثبت أبداً أن أياً من الأمراض النشوانية معد، وحسبما تقول جوي، فإن غلينر كان مقتنعاً بأنه لم يصب بالداء النشواني في المختبر. ولكن عائلته وأصدقاءه لا يزالون يتساءلون عن ذلك.

جعله مرضه متعباً إلى الحد الذي لم يكن لديه الخيار سوى أن يقلل من ساعات عمله. مع ذلك، في السنوات القليلة اللاحقة، لم يمر بالكاد يوم لم يظهر فيه في المختبر أو يسعى في تلبية حاجات المرضى في مركز غلينر للعناية اليومية. كما تقول جوي فإنه «أراد أن يكون لكل لحظة قيمتها».

كتب غلينر لزميله دونالد برايس في جونز هوبكنز في تموز/يوليو سنة 1991 «عزيزي دون، شكراً جزيلاً على رسالتك الرقيقة واهتمامك. كما قد تعلم، فإنني مصاب بداء نشواني قلبي شيخي (وأنا أكره كلمة شيخي هذه) تأكد تشخيصه بالفحص الكيميائي النسجي المناعي. تبقي حبة مدر يومية الأعراض تحت السيطرة. لا داع للقول بأنني أذهب للعمل يومياً، ولكنني لا أركض في المختبر كما كنت أفعل سابقاً. هناك الكثير من الإثارة في المختبر بحيث لا أستطيع تركه».

بينما لم تفهم جوليا شيئاً تقريباً عن مرضها، فإن أولادها العشرة عرفوا اسمه، والأذى الذي يخلفه، وكان لديهم الشعور الكئيب بأنهم معرضين وراثياً للإصابة بالشكل النادر من المرض الذي أصيبت به أمهم. في سنة 1991، كانت أعمارهم، التي تتراوح بين السابعة والعشرين والتاسعة والأربعين، توازي تقريباً السنين التي يهاجم فيها المرض الباكر البدء عادة. لقد قرأوا بأنه قد عثر على طفرة متعلقة بالمرض، ولكن ذلك لم يؤثر في واقعية خطورة حالتهم. لم تظهر أية أعراض أكيدة بينهم، وعاشوا حياتهم وهم يفكرون بأشياء أخرى ـ علاقاتهم، وزواجهم، ومهنهم، والأبناء والبنين الذين كانوا يحضرونهم إلى هذا العالم. كانوا قد أخبروا بأن المرض يصيب أكثر ما يصيب التوائم؛ وربما لن ينتقل المرض أبعد من أمهم وأختها التوأم أغنيس، التي حصل لديها ألزهايمر بعد جوليا بعشر سنوات. ربما كانت بلوى توأم تاترو رمية من غير رام، ربما لم تكن سوى ذلك

- 8 -

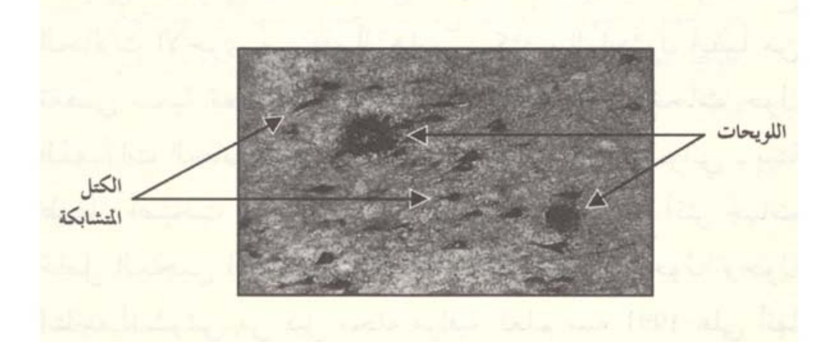
عند الفئران والبشر

عندما نظر إلى الأمام في الأرض الواسعة التي امتدت أمامه، بدا الطريق طويلاً. ولكن السماء كانت مشرقة، وبطريقة ما علم أنه يمضي في الاتجاه الصحيح.

ي. ب. وايت، ستيوارت الصغير

مع نهاية سنة 1991، بدا وكأن الحقل سيدخل في اضطراب عظيم. كانت الطفرات المكتشفة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا دافعاً قوياً لملاحقة الجينات المترافقة مع الحالات الأخرى من داء ألزهايمر. كشف الباحثون أيضاً من تقصي سمية قطع النشواني ـ بيتا المقطوعة والأبحاث حول المُفرزات الجانحة على ما يبدو والتي تحرر النشواني ـ بيتا طليقاً. أصبحت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أكثر جينات كامل المجين البشري نبشاً. اعتبرت الأبحاث حوله وحول إنتاجه للنشواني من قبل مجلة مراقبة العلم سنة 1991 على أنها «أسخن» زوايا علم الأحياء.

في أثناء ذلك، نقش الباحثون في الكتل المتشابكة إنجازهم المهم الخاص بهم. في وقت أبكر من تلك السنة، واستمراراً للعمل الذي تم في مختبرات أخرى، استطاعت عالمة الأحياء العصبية فيرجينيا لي، مع عالم التشريح المرضي جون تروجانوفسكي، وزملاؤهما في كلية الطب في جامعة بنسلفانيا بأن ينقوا، ويحلّوا، ويحددوا تسلسل قطعة قصيرة من لييف الكتل المتشابكة وأن يقدموا بذلك دليلاً لا شك فيه على أن الشكل المنحل للبروتين تاو هو فعلاً الوحدة الأساسية للكتل المتشابكة. يقول دينيس سيلكوي بأنهم «سمروه فعلاً. سددوا إليه الضربة القاضية». أحس العاملون على الكتل المتشابكة أكثر من أي وقت مضى بأنهم على وشك تحقيق شيء ما. دعك من كل الثرثرة عن النشواني. وبانحرافه، فقد يكون البروتين تاو أقرب بكثير من الحوادث في ألزهايمر التي تخرب الخلايا العصبية.



الشكل 1,8 صورة مجهرية لإمراضيات القشر

وكما لو أن هذا التقدم المهم لم يكن يجلب ما يكفي من الإثارة، بدأ يختمر تقدم آخر حتى. كان الباحثون لسنين طويلة يجاهدون بصعوبة لتكوين أول فأر منقول الجينات ـ فئران تم التلاعب بمجينها لتحدث نفس الإمراضية باللويحات والكتل المتشابكة في دماغها كما يرى في الدماغ البشري (منقولة الجينات، كما يدل المصطلح، يشتمل على نقل الجينات من عضوية إلى أخرى.) عندما تترك على طبيعتها فإن الفئران لا تشكل لويحات ولا كتل متشابكة. ولكن كان قد تخيل أن الهندسة الوراثية قد تدس آفة ألزهايمر ضمن القوارض بطريقة من طريقتين. الأولى هي إدخال جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا الطبيعية في الفئران وحثها على أن تعبر عن بروتينها بشكل زائد، مما ينتج عنه كمية كبيرة من النشواني ـ بيتا وآفات نشوانية متعددة. الثانية، والتي كانت تهدف إلى نفس الحصيلة، كانت إدخال جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا البشرية المصابة بالطفرة في الفئران.

في أواخر سنة 1991 كان هناك لغط كثير حول تقارير عما يبدو أنه ثلاثة نماذج ناجحة لفئران ألزهايمر. إذا نجحت خدعة نقل الجينات، فإن هذه الفئران قد تساوي وزنها ذهباً. إن حصول الآفات فيها قد يكون دليلاً مباشراً على أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا البشرية تسبب الإمراضية الحاصلة. قد يستطيع المرء حتى أن يرى العلامات الموافقة من الخرف. لم

يكن الباحثون يعلمون على الإطلاق إلى أي حد تصاب الفئران بالخرف، أو إذا ما كان من الممكن أن تصاب به، أو ما إذا كان من الممكن تقييمها إذا أصيبت به.

لكن أهم عواقب الحصول على فئران منقولة الجينات كان بأن الفئران ستخدم كأنابيب اختبار حية لا تقدر بثمن يمكن بها الحكم على ما إذا كان دواء ما يستطيع أن يخلص الدماغ من اللويحات والكتل المتشابكة. قد تكون الفئران قناة إلى هدف العلم النهائي ـ علاج فعال أو شفاء من المرض. هذا بفرض أن اللويحات و الكتل المتشابكة، أو، ولا أحد يعلم، كلاً منهما، يسبب موتاً للعصبونات.

لمدة عقود، كان العلماء الحريصون على معرفة ما إذا كانت الحيوانات غير البشر عرضة لداء ألزهايمر يستعملون أحياناً المجهر الضوئي لسبر أدمغة الحيوانات. أشار عدد محدود من التقارير إلى وجود لويحات تشبه لويحات ألزهايمر في الكلاب والخيول المتقدمة في العمر. في بداية السبعينيات، استغل جيل جديد من الباحثين القوى غير العادية للمجهر الإلكتروني وفي أذهانهم نفس الهدف ـ وبشكل خاص في هذا البلد روبرت تيري وهنري فيسنيفسكي. قبل وفاته سنة 1999، كان فيسنيفسكي يذكر كيف أنه في بداية السبعينيات أقنعته محادثة مع

المشرح المرضي العظيم بيرنارد توملينسون ـ أحد الثلاثة الذين جلبوا للانتباه أن الأشخاص الكبار وليس فقط الأصغر سناً يصابون بألزهايمر، بأن يدرس النسيج الدماغي في الكلاب المتقدمة بالسن خاصة.

«كان توملينسون محباً جداً للحيوانات. وأتوقع أنه لا يزال كذلك. أكد لي أن الكلاب المتقدمة في السن لا تصاب باللويحات فحسب، ولكنها يمكن أيضاً أن تظهر علامات الخرف. أخبرني بأنه كان لديه كلب أصيب حتماً بالخرف في عمر السادسة عشرة. سألته كيف تعلم؟ قال، تعرف ذلك من العيش مع الكلب ومعرفة عاداته. كان كلباً مدرباً جداً، ونظيفاً جداً، وحسن السلوك جداً. وكان ينام طوال الليل. ثم أصبح لا ينام طوال الليل، وبدأ يزعجنا، وصار يتجول في المنزل ليلاً، ولم يعد ينظف نَفسه. أسوأ ما في الأمر أن زوجة توملينسون كانت خبيرة جداً بالحدائق، وكان لديهم حديقة إنكليزية لا عيب فيها. كان الكلب يعرف كل طرق الحديقة، ثم بدأ يضيع في الحديقة ولم يعد يستطع أن يجد طريقه إلى المنزل. أخبرني توملينسون بأنه يجب عليك أن تنظر في دماغ الكلب بدقة لتعرف ماذا يجري».

أثبت تيري وفيسنيفسكي بأن القشر الدماغي عند الكلاب المتقدمة في السِن وكذلك القردة كانت بلا شك مليئة باللويحات مثل القشر البشري. أما الخلايا الدماغية المشوهة بالكتل

المتشابكة، فإن الباحثين لم يجدوها في الكلاب، وشاهدوا فقط حالات نادرة جداً من الكتل المتشابكة في القرود، حسبما يقول تيري.

مع مرور الوقت، فإن التقدم في جمع تكنولوجيات المجهر الإلكتروني مع تكنولوجيات الكيمياء الخلوية المناعية ـ استعمال الأضداد والملونات لتحديد البروتينات ـ قد كشف الستار أكثر حتى في ما يعادل مماثلات ـ ألزهايمر في عالم الحيوان. في العقدين الماضيين، طبقت ليندا كورك، وهي عالم تشريح مرضي بيطري ورئيسة قسم الطب المقارن في جامعة ستانفورد، هذه الأدوات على النسج الدماغية لحوالي 200 حيوان في خرفهم، ومن المثير جداً أنها تحدثت بتعبيرها الخاص عما وجدته: «يمكن في الواقع لجميع قردة وسعادين العالمين القديم والجديد أن تصاب باللويحات النشوانية العصبية، ويمكن أن تكون لويحاتها بالغزارة التي تشاهد في البشر. إن معظم آكلات اللحوم المتقدمة في السن تصاب باللويحات العصبية أيضاً ـ النمور، والأسود، والضبع المرقط، والفهود، والدببة. من ناحية أخرى، لم أر تلك اللويحات في آكلات العشب الكبيرة مثل الزرافات، أو جاموس النهر، أو الحمير ـ ولكننا نرى عدداً قليلاً نسبياً من آكلات العشب الكبيرة في التشريح المرضي. كما أنني لم أجد اللويحات في الطيور، مع أنني بحثت في الكثير منها، من الببغاء الأسترالي إلى

الفلامنغو البالغ ستة وعشرين سنة من العمر. ولكن مرة أخرى، فإن هذه النتائج تأتي من عينة صغيرة من كل نوع حيواني. كما أن اللويحات لا تظهر في الثدييات الصغيرة مثل الفئران والجرذان والقنافذ الأفريقية والمنك.

قادت ملاحظات كورك بها إلى الإيمان بأنه لكي تتطور اللويحات، «يجب أن يعيش الحيوان أكثر من تسع سنوات وأن يكون لديه دماغ متطور نسبياً أشبه بأدمغة آكلات اللحوم من آكلات الأعشاب. أي أن تمايز القشر الدماغي يجب أن يكون معقداً»، أما ليفات الكتل المتشابكة، فقد وجدتها كورك فقط في أدمغة الدببة البنية والدببة القطبية ـ «وربما قرد واحد» كما تقول كورك. «يمكن أن تصاب الدببة بلويحات مفعمة وبكتل متشابكةحقيقية». يقول باحثون آخرون أنهم شاهدوا بدايات الكتل المتشابكة في أدمغة الحيوانات الأكبر ووضعوا فرضية أنه لو عاشت هذه الحيوانات لفترة أطول، فقد تشاهد الكتل المتشابكة الكاملة التكون.

عندما تسرد كورك عمل التحري الرائع هذا، فهي تؤكد على تحذير من سوء تفاهم، كما ترى الأمور: «يمكنك أن تقول بأن الكثير من الحيوانات الكبيرة تصاب بتوضعات نشوانية في الدماغ، ولكنك لا تستطيع بالضرورة أن تقول بأنها مصابة بداء ألزهايمر».

من المقبول بشكل عام اليوم القول بأن الحيوانات الكبيرة يمكنها أن تصاب بخدر عقلي من الخرف تماماً مثل البشر. عندما كنت صبياً كان لدى عائلتنا قطة ـ بيني، قطة رمادية منقطة ـ والتي بعد أن بلغت الواحدة والعشرين من العمر، مثل كلب توملينسون، بدأت تنام بشكل متقطع، وتظهر تبدلاً واضحاً في الشخصية، وتتجول من آن إلى آخر. في يوم من الأيام اختفت كلياً، تاركة ثقباً أسوداً كبيراً في عائلتنا. تكثر الحكايات على أن بعض الحيوانات تصل إلى النقطة التي لا تتعرف بعدها على أصدقائها من البشر، وكان يبدو أن بيني قد قاربت الوصول إلى تلك الحالة. من المستحيل القول ما إذا كانت قد أصيبت بداء ألزهايمر، بالمفهوم البشري، خاصة أن الخرف عند الحيوانات، تماماً مثلما هو عند البشر، يمكن أن يتسبب من أسباب كثيرة. ولكن، لو أن نسج تشريح الجثة أظهرت كمية غزيرة من النشواني في الدماغ، لكنت أميل إلى الظن بأنها كانت مصابة بشكل قططي من ألزهايمر.

يعتقد دونالد برايس في جونز هوبكنز، وهو عالم تشريح مرضي عصبي مشهور بدراسته المكثفة للثدييات المتقدمة في العمر، بأن أبحاثه تدل على وجود علاقة بين تقدم إمراضية النشواني وتراجع السلوك العقلي. يقول برايس بأنه «في القردة المتقدمة في العمر نرى عجزاً سلوكياً، ثم لويحات منتشرة، ثم المزيد من اللويحات العصبية، ومن ثم، في بعضها، حتى

المراحل الأولى من الكتل المتشابكة». إن العجز السلوكي الباكر، من وجهة نظري، يبدو بأنه يمشي يداً بيد مع الكميات المتزايدة من لييفات النشواني ـ بيتا التي تتجمع في الدماغ ـ قبل أن يحصل التشكل الواسع للّويحات.

زادت التوقعات أكثر في الحقل بأنه سوف تجرى اختبارات دوائية بعد أن صممت ثلاثة نماذج منفصلة ـ وليس نموذجاً واحداً فحسب ـ بشكل مستقل من قبل ثلاثة فرق مع نهاية سنة 1991. ذكرت التقارير بأن نموذجين من الفئران كانا يبديان التجمعات النشوانية، بينما كان الثالث، وبشكل عجيب، يبدي المظاهر الدماغية الكاملة لداء ألزهايمر: كلاً من اللويحات والكتل المتشابكة. كانت هذه «الفئران سيئة الحظ» كما سمتها مجلة الاقتصادي، جزءاً من اتجاه عام ساد في البلاد، حيث أن البحث الطبي كان يدخل بشكل واضح في «عقد الفئران». حيث أن الفئران تتكاثر بشكل مذهل وسريع، وتكلف أقل من الجرذان في توالدها وإطعامها وإيجاد سكن لها من الجرذان والثدييات، فإنها صارت بسرعة الحيوان المختار لطيف واسع من التجارب الحيوية.

أحس اليوم أحياناً بأننا ربما أصبحنا مستعدين للقتل بشكل زائد عن اللزوم قليلاً ونحن نستعمل الفئران المنقولة الجينات

في البحث. إن الأعداد المتزايدة من الفئران المقتولة مذهلة جداً. قدرت الجمعية القومية للبحث الحيوي بناء على إحصائية قامت بها أنه خلال سنة 1998 استخدم الباحثون في الولايات المتحدة الأمريكية حوالي 17 مليون فأر، وأن ذلك الرقم سوف يزيد 50 في المئة على الأقل خلال ثلاث إلى خمس سنوات. في السابق كنت تستطيع الحصول على منحة لبحث دور العيب الجيني في آلية مرض ما فقط بإظهار فاعلية جينة مصابة بطفرة في الخلايا في طبق، ولكن المنح اليوم صعبة المنال ما لم تكن قد بدأت بالفعل دراسة على الفئران. بالطبع هناك حاجة للحيوانات منقولة الجينات لبيان الآليات الحيوية للمرض ولتطوير أدوية جديدة، ولكن أظن أنها عادة خطيرة، إذا كنا بشكل دائم، سنعامل الفئران على أنها مجرد خلايا غير ذات أهمية في طبق. على سبيل المثال، عندما نستطيع أن نتعلم من الخلايا، يجب أن نفعل ذلك، ونترك الفأر للتجربة التي لا يمكن أن تجرى على الخلايا بأي شكل من الأشكال.

لم يكن الاضطراب العظيم الذي أحاط بالحقل إذاً لمجرد التقدم الجديد، بل كان أيضاً حول بناء الثقة، كما يستدل عليه من العمل على الفئران المنقولة الجينات، بأنه في يوم ما، ربما ليس ببعيد، قد نعثر على علاج يؤخر أو حتى يوقف بداية ألزهايمر. (إن عكس مسيرة المرض وإعادة المريض إلى حالته الطبيعية كان هدفاً أبعد منالاً، حيث أنه قد لا يكون قد تبقى

عدد كاف من العصبونات لتحقيق التعافي). ببطء شديد، بدأت عجلات اكتشاف الأدوية البليدة لشركات الأدوية الكبيرة تتحرك لأنه أصبح من المعقول استهداف الأدوية للأهداف الحيوية المكتشفة حديثاً. يمكن أن تكون سمية الببتيد النشواني ـ بيتا، أو ارتكاس الدماغ الالتهابي ـ أو حتى المفرزات المفترضة ـ هدفاً للإصابة.

لم يحل الجيشان في أبحاث النشواني محل العمل المتعلق «بالنظرية الكولينيرجية»، وهي فكرة أن العجز في الناقل العصبي أسيتيل كولين قد يساهم بشكل كبير في داء ألزهايمر. هذه النظرية التي كانت في وقت ما النظرية الوحيدة عن سبب ألزهايمر المسيطرة على الحقل، بدأت تتراجع في مصداقيتها كبطل وحيد منذ أن بدأ يعرف بأن الكثير من المواد الكيميائية الدماغية الأخرى كانت تتأثر سلبياً بالمرض.

مع ذلك، في سنة 1991 ـ بعد خمس عشرة سنة كاملة من طرح النظرية الكولينيرجية ـ كان الكثير من الأدوية المصممة كأدوية كولينيرجية تهدف إلى الحفاظ على الأستيل كولين في مراحل مختلفة من تطويرها. ما هو طول الطريق من الفكرة إلى السوق! حيث أنه لم يتم اعتماد أي معالجة دوائية لألزهايمر، فقد انتظر الكثير من المرضى، وعائلاتهم، وأطبائهم هذه المعالجات بكثير من الأمل والتفاؤل. ربما تعمل هذه الأدوية، على الأقل بالحفاظ على المرضى في المراحل الأولى من

المرض من أن تسوء حالتهم. مع ذلك، فقد أدرك معظم صانعي الأدوية الآن أن المركبات الدوائية التي تعتمد على النظرية الكولينيرجية مقصرة نظرياً عما يمكن أن تحققه الأدوية التي تعتمد على «النظرية النشوانية». هذا التعبير الذي ظهر منذ بداية التسعينيات كان قد نشأ بسبب الاعتقاد بأن موت العصبونات في داء ألزهايمر كان نتيجة مباشرة لليف النشواني - بيتا المتراكم والمتفشي ونتيجة لتجمعه في البروتين النشواني.

إضافة إلى أن صانعي الأدوية قد استحثوا بالأهداف الحيوية التي قد تتدخل ببدايات الإمراضية نفسها، فقد كانوا يتعرضون لضغوط ملزمة كثيراً. ظهر تقرير جديد يدل على أن داء ألزهايمر يحصد أكثر حتى من التقييمات العالية بشكل مدهش التي تعود إلى السبعينيات. في سنة 1989، قدمت دراسة استمرت ست سنوات على سكان شرق بوسطن، أجراها فريق كلية طب جامعة هارفارد الذي يقوده دينيس إيفانز، الأدلة على أن ما يقارب 10 في المئة من سكان شرق بوسطن البالغين أكثر من خمس وستين، وحوالي 50 في المئة من السكان فوق الثمانين، كانوا مصابين بألزهايمر محتمل. استجابة لذلك، رفعت المؤسسة القومية للهرم مباشرة عدد من يقدر أنهم مصابون من الأمريكيين من 2،5 مليون إلى 4 ملايين شخص. تشير ماريلين ألبرت، وهي عالمة نفسية عصبية في مشفى ماساتشوستس العام وإحدى كتاب المقالة، اليوم إلى أن

المعطيات التي تظهر أن نصف المتقدمين في السن تقريباً من السكان يقعون ضحية ألزهايمر تبقى عرضة للجدل. تقول ألبرت بأن «عدداً من الدراسات الأخرى وجدت معدلات انتشار أقل ـ مع أنه لم يكن أي منها أقل من 25 في المئة، إن ما يتفق عليه الجميع هو أن نسبة انتشار ألزهايمر تتصاعد بشكل كبير مع العمر».

في نفس الوقت، فإن الدراسات المبنية على تشريح الجثث لأشخاص أقل في العمر والذين كانوا معرضين للإصابة بالمرض ولكنهم ماتوا قبل أن يهاجمهم المرض، كانت تدل على البدايات بكتل صغيرة من اللويحات والكتل المتشابكة الدماغية قبل عشر سنوات، أو حتى عشرين سنة من ظهور أعراض المرض الواضحة. لقد تم إدراك أنه إذا استطاعت الأدوية أن تبقي الإمراضية المتسللة تحت السيطرة، فإن الشخص المعرض وراثياً لخطر الإصابة قد يكون عليه أن يأخذ حبة يومية لسنين كثيرة. لذلك، من وجهة نظر تجارية بحتة، فإن الدواء الفعال قد يجلب الكثير من الأرباح. قد تكون قنبلة الموسم كما تسمى المركبات التي تحرز نجاحاً هائلاً. يقول أحد صانعي الأدوية الذي اتجهت شركته إلى تصميم دواء لألزهايمر في بداية التسعينيات بأنه «حتى الطفل يمكنه أن يحسب ويقدر الأرقام الكبيرة المتوقعة، اضرب عدد الأربع ملايين شخص في هذا البلد المصابين بألزهايمر بالتكلفة السنوية

لمثل هذا الدواء ـ قل إن شئت أن تكون محافظاً 1200 دولار، ثم اضرب الرقم بخمس عشرة سنة، وهي الفترة التي قد يحتاج إليها الشخص لأخذ الدواء». إن معظم الآلات الحاسبة لا تتسع للعدد الكافي من الخانات اللازمة للأصفار، حيث أن المجموع الكلي يبلغ حوالي 72 بليون دولار، أي ما يعادل 4,8 بليون دولار كل سنة.

في سنة 1981، في مقالة نشرت في مجلة اكتشف، أعلن لويس توماس بتبصر أن ألزهايمر «ليس مرض الشهر، بل مرض القرن». «إنه أسوأ الأمراض، لا بسبب ما يحدثه للضحية فحسب، بل للأثر المدمر على عائلة المريض وأصدقائه أيضاً». ها قد مر عقد من الزمن وأصبح المجتمع العلمي بكامله، المواجه بعدد متزايد من التقارير عن تحطيم ألزهايمر لحياة البشر ومحاولات العلماء لفهم المرض، يصادق على تلك المقولة، وقد دق بدوره نواقيس الخطر. غرست حقيقة المرض أعمق فأعمق في ضمير الأمة مع تزايد أخبار وفاة الكثير من المشاهير بداء ألزهايمر، إضافة إلى العدد الذي لا يحصى من القصص اليومية لمعاناة مواطنين عاديين؛ أوتو بريمنجير سنة 1986؛ ريتا هيورث سنة 1987؛ سوغار راي روبنسون سنة 1989؛ آرون كوبلاند سنة 1990؛ دانا أندروز سنة 1992.

أقنعت الحاجة الملحة للمرضى وعائلاتهم، وازدياد الوعي

العام، والأدلة المتزايدة التي قدمها العلماء للحكومة المركزية بتخصيص مصادر أكثر للمعركة ضد ألزهايمر. من سنة 1980 حتى 1987، ارتفع مقدار الدعم الذي تقدمه المؤسسة القومية للصحة لأبحاث ألزهايمر من 13 مليون إلى 75,8 مليون دولار. كانت هذه الزيادة المفاجئة الممنوحة، جزءاً من زيادة دعم الحكومة الشامل للأبحاث الطبية منذ بداية السبعينيات. ولكن، من 1988 ـ السنة بعد إيجاد جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ حتى سنة 1992، قفزت مخصصات المؤسسة القومية للصحة بشكل أضخم، من 84,5 إلى 278,9 مليون دولار.

في سنة 1986، وقع الرئيس ريغان قراراً بتشكيل هيئة استشارية قومية عن داء ألزهايمر، وفي سنة 1991، بعد مراجعة دقيقة، أوصت الهيئة الكونغرس بتخصيص 500 مليون دولار سنوياً لأبحاث ألزهايمر. في الوقت الحالي، يتلقى حقلنا 400 مليون دولار مساعدات من الحكومة المركزية، ونحن ننظر بشغف إلى اليوم الذي يتحقق فيه هدف ريغان. في العالم المثالي يفترض أن تتزايد مخصصات الأبحاث بشكل أسي: تحصل على منحة لمشروع، مما يسمح لك بأن تظهر أدلة أخرى تحتاج إلى مزيد من البحث وتبني بذلك أساساً لتلقي المزيد من المعونات. وحيث أن العالم غير مثالي، ففي معظم المختبرات تجلس العشرات من المشاريع التي تستحق البحث على الرف، تنتظر المال والوقت، بهذا الترتيب.

حسب بول رايا في جمعية ماساتشوستس لداء ألزهايمر، فإنه بالمقارنة مع المنح المقدمة لعمل المختبرات، فإن عدداً ضئيلاً جداً فقط من دولارات الحكومة المركزية يذهب لأبحاث، وتطوير، وتعليم الطرق المستعملة في العناية بمرضى ألزهايمر. يقول رايا «يمكننا أن نؤخر دخول المريض لمراكز العناية بما يقارب سنة من خلال بعض تكنولوجيات تقديم العناية، وهذا أمر لا تستطيع أن تقدمه أية معالجة بعد». يؤكد رايا، وهو الرائد في مجال «المعالجة التأهيلية» لمرضى الخرف، أنه توجد تكنولوجيات معالجة سلوكية ونشاطات علاجية يمكنها إلى حد ما أن «تعيد ترتيب الأشياء» لهؤلاء المرضى - تكيف الحياة حول حاجاتهم - لكي «تزيد إلى أقصى حد استقلاليتهم الوظيفية ومعنوياتهم». في نفس الوقت يدعي رايا بأن «ضآلة الدعم الحكومي لتقديم العناية يمثل إهمالاً فظيعاً».

كانت الاكتشافات الحديثة تضخ الكثير من الأدرينالين في الحقل إلى درجة أنه بدأ ينمو انشقاق ملحوظ بين من كان منا يعتنق النظرية النشوانية كأساس للتخريب الذي يقوم به المرض وبين أولئك الذين كانوا يلومون البروتين المعتل تاو والكتل المتشابكة. كانت المجادلات النشواني - مقابل - تاو تستعر في المؤتمرات بانتظام متزايد. لاحظت الصحافة الصراع، ووضعت في ذهن الناس صورة ساخرة عنه عندما سمت الفريقين

بالنشوانيين والتاويين. نفخت الأسماء في الحقل بعض الظرافة. قال بيتر ديفيس في مؤتمر بعد عدة سنوات: «يجدر بي إذاً أن أعلن عن ديني، أنا كاثوليكي ولست نشوانياً ولا تاوياً!» أعلن آخرون لا يرتبطون بأي من النظريتين بأنهم «لا يؤمنون البتة».

لكن صورة النشوانيين ـ التاويين ضربت على وتر حساس آخر. لم يكن الباحثون في النشواني وتاو يتناطحون في المؤتمرات فحسب، بل أنهم علقوا في صراع ثان حول أموال المنح أيضاً. كنا نحن الذين ننظر في ألزهايمر على أنه مرض نشواني، نحلق عالياً لأنه جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أظهرت طفرات تجعل عملنا شرعياً. كانت الطفرات تجادل طلباً لمنح جديدة. ومع وصول قصة التاو إلى العناوين الرئيسية، فإن المتحرين عن الكتل المتشابكة كانوا متفائلين جداً. كان لديهم أيضاً قائمة تمنيات طويلة لأموال المنح. أظهر تنقيبهم أنه في المرض ترتبط كمية زائدة من الفوسفات بالتاو، ونشأت صناعة تساؤلات حول ما إذا كانت هذه الشذوذات تسبب موت الخلايا. لم تكن جينة التاو قد أظهرت أي طفرة، ومع ذلك كان التاويون يحسون أنهم على شفا ربط بروتين التاو بشكل أكثر إقناعاً بالمرض.

كان مما زاد في آمال كل من النشوانيين والتاويين، وجود ثلاثة نماذج واعدة من الفئران المنقولة الجينات ـ ليس واحداً فحسب، بل ثلاثة.

وماذا عن ذلك الفأر الذي ذكر أنه أظهر كلاً من اللويحات والكتل المتشابكة؟ ذلك فأر عجيب! كان ذلك النموذج قد صمم من قبل الباحثين المرتبطين بمركز المؤسسة القومية للهرم لدراسة الشيخوخة، وكلية طب جبل سيناء، وشركة يامانوتشي الدوائية. ربما كانت إمراضية الفأر المزدوجة إشارة إلى أن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، إضافة إلى اللويحات الناتجة عنها، تؤثر أيضاً في التاو في الخلايا وتسبب الكتل المتشابكة. وعلى كل، فإن المرضى ذوي البداية المبكرة والذين تسبب مرضهم عن طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا كان لديهم الآفتان معاً. كم سيفتح هذا الفأر أبواب النجومية!

أو هل سيحصل ذلك؟ في أواخر سنة 1991، عندما وصلت المقالة في مجلة الطبيعة إلى مكاتب الباحثين الكبار عبر البلاد، لم تكن تسمع سوى كلمة «مجنون!» لا بد أن هناك خطأً مريعاً في هذا التقرير. في مختبري الخاص، عندما درست النص والصور المجهرية المرافقة، لم أكد أصدق ما تراه عيناي. كانت الآفات المصورة تماثل تماماً تلك الموجودة في داء ألزهايمر، لكن العصبونات نفسها هي التي كانت تثير الشك. حسب معلوماتي، فإن العصبونات في أدمغة القوارض تبدو كأنها كرات قدم صغيرة، مع ذلك فإن العصبونات في التقرير كانت تبدو كأهرامات صغيرة، مثل أهرامات العصبونات الموجودة في قشر البشر الدماغي.

يذكر هنري فيسنيفسكي أنه «عندما رأيت الصور الأصلية، علمت أنها ليست لدماغ فأر بل لدماغ بشر، بسبب كثافة العصبونات». ويذكر جون تروجانوفسكي في جامعة بنسلفانيا «بأننا كنا أنا وفرجينيا لي ننظر إلى الصور معاً، وبقينا نقول أحدنا للآخر، لا أستطيع تصديق ذلك!»

تزايدت الاتهامات بسرعة أن العالم في المؤسسة القومية للهرم المسؤول عن جمع نسج القوارض قد استبدلها بنسج الدماغ المفعمة بالآفات المأخوذة من أدمغة مرضى ألزهايمر. كان الباحث جديداً في المؤسسة القومية للهرم، ويعتقد الكثير بأن الضغط عليه لكي ينجز شيئاً قد تغلب عليه. يقول هنري فيسنيفسكي الذي كان من أوائل من نبه المؤسسة القومية للهرم على الموضوع بأن «العلماء، مثل أي أشخاص آخرين، يمكن أن يصابوا بانهيارات نفسية». «في العلم، إذا قمت بأمر خاطئ، فإنك تكتشف بسرعة. أن الأمر مختلف عن السياسة، حيث تدفع البشرية الثمن من أعمال شخص كهتلر. عندما يمتلك السياسيون القوة، فلا أحد يملك القوة لإيقافهم إلا بعد فوات الأوان».

يكفي القول بأن تجرد العالم عن القيم الأخلاقية ليس أمراً جميلاً. يقول الباحثون الآخرون «أنه كان من الغباء أن يرمي بمستقبله المهني». كانت الثرثرة بعد تلك الحادثة تتضمن الاعتراض، بأنه كيف أمكن لهذا التقرير، الذي سرعان ما سحبه

كاتبوه، أن يصل إلى الطباعة؟ لماذا لم يلاحظ المحكمون الذين راجعوه أن هناك خللاً ما؟ لكن ذلك أسهل قولاً من التنفيذ. عندما يعمل العلماء كمحكمين ويقيمون عمل زملائهم، فإنهم يأخذون المعطيات كما هي. إذا تطلب الأمر، فإننا يمكن أن ننتقد كثيراً وأن نتساءل، خاصة عندما تكون محتويات المقالة خلافية أو لها أهمية كبيرة. ولكننا لا نتوقع الخداع، ولا تستطيع أعيننا بالضرورة أن تكتشف التفاصيل التي تدل على ذلك الخداع.

بحلول آذار/مارس سنة 1992، كان قد سحب نموذج فأر آخر أيضاً. كان في ذلك الفأر الذي صمم آفاته العلماء في مركز مايلز للأبحاث، مشكلة كبيرة بدوره. تبين أن ما تراكم في دماغ الفأر كان نمواً يحصل بشكل طبيعي في تلك الفصيلة من الفئران التي استخدمت في البحث من قبل الباحثين. مع ذهاب نموذجين بقي النموذج الثالث الذي طورته باربرا كورديل والعاملون معها في مركز كاليفورنيا للتكنولوجيا الحيوية (الآن شركة سيوس). لكن الكثيرين كانوا يحسون أن هذه المحاولة قاصرة. كان العدد المحدود للويحات الدماغية في الفأر يكافئ ما يراه المرء في الدماغ البشري الهرم الطبيعي، وبالتالي فإن النموذج كان أضعف من أن يعتمد لاختبار قدرة الأدوية على منع تراكم اللويحات.

مع ذلك فقد استمر العزم على تصميم فئران منقولة

وراثياً، بدعم من شركات الأدوية التي كان يتزايد اهتمامها بألزهايمر. كان هدف الحصول على فأر تحصل لديه الآفات المميزة للمرض لاختبار قدرة المثبطات المحتملة مهماً جداً بحيث لا يمكن إيقاف المحاولات.

أما في الحلبة الوراثية، فبعد التقدم المفاجئ الحاصل في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كان هناك خمود مفاجئ مماثل. لقد كانت طفرات جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تفسر عدداً قليلاً جداً من حالات ألزهايمر، وكان هذا يتضح بشكل أكبر فأكبر. إذا لم تكن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا هي المسبب، فأي من الجينات الأخرى تؤدي إلى غالبية الحالات؟ وكيف تضغط هذه الجينات على زر جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لتحرير ما يبدو أنه ببتيد النشواني ـ بيتا المتراكم الفظيع؟

يذكر مالكوم ـ الابن السادس لجوليا ـ بوضوح شديد ذلك اليوم من حزيران/ يونيو سنة 1993 عندما كان هو وزوجته يزوران شقيقته الكبيرة وعائلتها في كوخهم الواقع على طرف البحيرة في نيو هامبشاير. لم تكن فران ـ شقيقة مالكوم البالغة أربع وأربعين سنة من العمر ـ تشبه أمهما كثيراً. كان لها عينا أبيها الزرقاوان الشاحبتان وحب للأدوات والآلات لم يملكه أحد في العائلة. كانت تعتبر فنية العائلة، حيث أنها كانت تستطيع أن تقوم بكل شيء من مد شرائط الكهرباء في المنزل إلى تصليح سواقة كومبيوتر الأي بي م. بمقياس ذكائها الأعلى من 150، كانت أحد من المسمار، ولهذا السبب أحس مالكوم بالخوف يسري في بدنه عندما، للمرة الثانية في نفس اليوم، التقطت فران السوار المطرز بالأخضر المزرق من طاولة الصالة وتساءلت بصوت عال من أين أتى، وكان على ابنتها أن تخبرها بأنها صنعته لها. ثم بعد فترة سألت فران للمرة الثالثة. سوار من هذا؟ منذ وفاة أمهما، كان وكأن المرض قد انعزل في شق بين الأجيال. ولكنه يتسلل الآن عائداً إلى وسط عائلتهم، كما أصبح مالكوم يدرك الآن، حيث أنه لم يرحل أبداً.

- 9 -

مضمار سباق الجينات

ما قيمة الأميال التي ضاعت إذا كنا نستطيع أن نرفع الشراع
ونكتب بمجد في سجل سفينتنا؟

ـ ألفريد لوميس، «سباق المحيط»

كان الربيع قد بدأ بالحركة في سياتل. كانت الجداول الجليدية تنحدر على أطراف جبال رينيير، وستوارت، وسنوكنغ، والجبال الأخرى ذات القمم الثلجية، وهي تغذي أنهاراً مثل نيسكادي، وسيدار، وسكايكوميش، التي امتلأت وجرت مباشرة نحو بحيرة باجيت ساوند. في آلاف من البرك والبحيرات التي بدأت تدفأ، كانت الشراغيف تحرك أذيالها خارجة من طين القعر، ومجموعات جيناتها من عشرات الآلاف في كل خلية ترمّز للحشد الذي يمثلها من البروتينات، والذي كان دقيقة وراء أخرى يغير الشرغوف شيئاً فشيئاً إلى ضفدع. إن الأمراء، والسياسيين، والطباخين، ولاعبي الغولف، والعلماء يعملون بطريقة مماثلة.

في يوم من أواخر شهر حزيران/يونيو سنة 1992، وقف جيري شيلينبيرغ جامداً قرب طابعة في كلية طب جامعة واشنطن ينتظر الأرقام التي تخرج من تحليل جيني حديث لتسعة من عائلات ألزهايمر الباكر البدء. كان شيلينبيرغ وفريقه منذ سنة 1985 يمسحون مجموعتهم المتزايدة من الـ د.ن.أ بحثاً عن طفرة، ولكن البحث لم يسترعن شيء، وكان العمل الروتيني في التحليل يصبح أكثر فأكثر مشقة. اختبر ثلاثة وستين واسماً من المجين، مع اهتمام خاص بالصبغي 21 وفي الآونة الأخيرة الصبغي 14. لم تنجح الواسمات عبر السنين، لذلك لم يكن شيلينبيرغ يتوقع أن ينجح الواسم الرابع والستون. كان شيلينبيرغ شخصاً أصبحت أعتز كثيراً بصحبته في حقل يبدو أنه يتزايد في سريته وعواقبها ـ الزورية. كنا نتبادل اللقيمات ـ الموجودات من أي حجم كانت ـ بشكل منتظم، إضافة إلى الطرق المسدودة.

يقول شيلينبيرغ بأنه «كان قد مضى وقت طويل جداً بدون أن أحصل على أية نتيجة إيجابية حتى أنني أصبحت غير مبال، بينما كانت الطابعة تطبع الأرقام، كنت أحملق في الحائط بذهول. سقطت عيني فجأة وفجأة ظهرت أرقام إيجابية. لا توجد أرقام سلبية. ما هذه الإصابة!» كان الصبغي 14 يحمل شيئاً عليه. «كل ما بقيت أفكر به وأنا أركب دراجتي إلى المنزل تلك الليلة هو أنني كنت آمل ألا يحصل لي حادث وأموت قبل أن أستطيع أن أخبر زوجتي. كان ذلك تفكير غريب، حيث أنني لم أفكر أبداً من قبل بالموت».

كان الصبغي 14 لعدة سنوات يتصرف كغاوية تلعب على نارين، كان يوحي بافتنان أنه يحمل طفرة ألزهايمر، ثم يخيب الآمال. كانت الإشارات الباهتة بوجود عيب في مكان ما عليه تعود إلى سنة 1983 ولكنها لم تؤد إلى أي شيء. جذب الصبغي الاهتمام مرة أخرى في أواخر الثمانينيات. مثلما كنت وريتشيل نيف نفعل، فإن عالمة الكيمياء الحيوية كارميلا أبراهام - وهي زميلتي في كلية الطب في هارفارد وتعمل في مختبرات هنت بوتر في كلية طب هارفارد - كانت تجري وراء جينة النشواني من خلال بروتينه. في خلال العملية، ولدهشتها الكبيرة ودهشة الجميع، بدلاً من أن تسحب البروتين النشواني من اللويحات، سحبت شظية من بروتين اسمه ألفا 1 - أنتي كيمو تريبسين - والذي تكمن جينته على الذراع الطويل للصبغي 14. لم تكن بنفس غزارة النشواني في اللويحات، ولكن وجودها في أدمغة ألزهايمر كان ملفتاً للنظر لأسباب كثيرة. أولاً، كانت جينة ألفا 1 - أنتي كيمو تريبسين في المنطقة المشكوك بها سابقاً على الصبغي 14. ثانياً، كان بروتينها مثبطاً للبروتياز. بالتالي ربما تكون قد أعاقت بروتيازات مفيدة تهدم النشواني - بيتا، وتؤدي بالتالي إلى حصول مشاكل. ثالثاً، بسبب أنه كان يعلم أن ألفا 1 - أنتي كيمو تريبسين متورط في ارتكاس الجسم الالتهابي، فإن وجوده في اللويحات يدعم دور الالتهاب في ألزهايمر، كما تلاحظ أبراهام التي تدير مختبرها

الخاص في كلية طب جامعة بوسطن. لذلك كان وجود ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين في اللويحات ذا أهمية كبيرة عند الباحثين الذين يدرسون مساهمة الالتهاب في نشواني ألزهايمر.

مع ذلك فقد داس الصبغي 14 الآمال مرة أخرى. لم تظهر جينة ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين أي دليل قاطع على عيب مرتبط بألزهايمر باكر البدء. لم تكن قد وضعت خارطة القسم الجنوبي من الصبغي في ذلك الوقت مما لم يشجع على التنقيب فيه، وتوقف مرة أخرى النشاط على الصبغي ـ حتى سنة 1990، عندما بدأت تظهر أنواع أخرى من انحرافات الـ د.ن.أ للعيان. كانت تلك منحة من الله، وكانت تعد بأن تعطي معلومات أكثر من نوع الأساس ـ الواحد الذي كنا نستخدمه لتقصي الطفرات. كانت قد اكتشفتها مجموعة جيمس ويبر في مؤسسة أبحاث مارشفيلد في ويسكونسين، وهي تتألف من تكرارات قصيرة من أسس الـ د.ن.أ. لذلك سميت «التكررات الترادفية القصيرة». باستخدام هذه «التأتأة الجينية»، استطاع صائدو الجينات أن يحللوا امتدادات على الصبغيات كانت من قبل صعبة المراس وأن يقارنوا بشكل أفضل الصبغيات في كل زوج موروث للتنقيب عن الفوارق.

كانت الانحرافات التي وجدت في بادئ الأمر في المجين والتي استعملت كواسمات تكرارات من ثنائي النكليوتيد، مثل ستوزنين أدنين ستوزنين أدنين ستوزنين أدنين ستوزنين أدنين. في

خلال عدة سنوات تم تطبيق تكرارات ثلاثية، مثل غوانين تيامين سيتوزين غوانين تيامين سيتوزين، ثم تكرارات رباعية الأسس. تحصل هذه التأتآت في كل من المناطق المرمزّة (الجينات) والمناطق غير المرمزة (الـ د.ن.أ القمامة) للمجين. لا يعلم أحد لماذا تحصل هذه التكرارات. مثل الانحرافات وحيدة الأساس، ربما كانت بقايا من إعادة تشكيل وتطور الـ د.ن.أ الذي حصل حتى قبل أن تخلق الكائنات التي تبحث عن النجاة في المحيطات البدائية. مهما كان منشأها، فإن واسمات المجين تتلاءم بشكل حسن مع الاقتناع المتزايد أننا في حقلنا يجب أن نخرج من عفننا وأن نوسع بحثنا بعيداً عن الصبغي 21.

كان الواسم الرابع والستين ـ والذي جعل تحليل ارتباطه جيري شيلينبيرغ يقفز من ذهوله في ذلك اليوم من حزيران سنة 1992 ـ تكراراً ثنائي الأساس في الصبغي 14، وكان توارثه المترافق مع توارث المرض في إحدى عائلات ألزهايمر ذات البدء الباكر يدل على أن الطفرة تقع في مكان ما ضمن منطقة 30 مليون أساس في القسم الجنوبي من الصبغي. وكان مما أثار شيلينبيرغ أكثر هو أن ثمانية من عائلات ألزهايمر الأخرى التي لا تربطها صلات قرابة أضاءت على الصبغي نفسه. كان ارتباطها أقل ظهوراً ولكنه ممكن الكشف. يقول شيلينبيرغ بأنه: «كنا متأكدين بأنّ تلك البؤرة ستفسر معظم حالات ألزهايمر العائلية باكرة البدء، » ذلك لأن عدداً كبيراً من العائلات التي لا

يوجد بينها صلة قرابة أظهرتها. «كان أكثر ما يقلقنا هو أن تسع طفرات مختلفة قد تكون مسؤولة عن المرض في تسع عائلات، لذلك كانت مفاجأة سعيدة بأن نظن أن طفرة واحدة فقط قد تكون مسؤولة عن جميع العائلات التسعة».

لكن مجموعة من العائلات ذات البدء المبكر التي فحصها فريق سياتل ـ ألمان الفولغا، والتي كان قد جمعها عالم العلوم العصبية توماس بيرد (مثلما هو حال معظم الأقرباء المصابين بألزهايمر في ذلك المختبر) ـ لم تظهر أي علامة على عيب الصبغي 14. لم ينكر شيلينبيرغ، وبيرد، وإيلين فيجسمان التي كانت تقوم بالجانب الإحصائي من البحث، أن طفرة جينة الألمان الفولغا بقيت مختفية.

بينما كان شيلينبيرغ يسرع ليضع اللمسات الأخيرة على تحليل الصبغي 14 ويتابع وصوله إلى النشر، فإنه يذكر أن كانت تحت ضغط عصبي ناظراً خلفه باستمرار متسائلاً ما إذا كان فريق آخر قد أمسك بالصبغي 14 أم لا. كان خائفاً بالخاصة أن يسبقه أحد إلى إعلان النبأ في المؤتمر الدولي الثالث عن داء ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به، حيث كان ذلك الاجتماع سيعقد في شهر تموز/يوليو سنة 1992 في مدينة الينابيع الحارة الإيطالية أبانو تيرمه. ومع أنه كان يرغب في أن يبقى لكي يكمل مقالة فريقه عن تقرير الارتباط، فإنه سافر إلى فينيسيا، ثم أخذ القطار إلى بادوفا، ومن ثم الحافلة إلى أبانو تيرمه.

«وضعت المعطيات في جيب قميصي، وكنت مستعداً للإعلان عن نتائجنا في حال ما إذا كان هناك شخص آخر توصل إلى مثلها، ولكنني حالما تحدثت مع الجميع، وكان من الواضح أنه لم يكن أحد سيعلن عن نتيجة مماثلة، تركت الاجتماع» ـ وأخذت رحلة أبكر مما كنت مخططاً له عائداً إلى الولايات المتحدة. لا يحب أي عالم أن يسبقه الآخرون!

ظهرت مقالة فريقه التي تظهر العيب على الصبغي 14 في عدد 23 تشرين أول/ أكتوبر سنة 1992 من مجلة العلوم، ولفترة وجيزة مستحقة، كان مختبر سياتل هو ملك الصبغي 14 المتوج الوحيد. كانت الصحافة قد بدأت تضع أخبار أي ارتباط بصبغي في الصفحات الخلفية، مفضلة أن تخبئ التغطية الأوسع إلى وقت ظهور جينة فعلية وطفرتها. مع ذلك أذيع اكتشاف الصبغي 14 بصوت جهور وبشكل واسع. ظهرت لوس أنجلس تايمز بعنوان «العلماء يحاصرون الجينة المشبوهة». بينما قالت سياتل تايمز «داء ألزهايمر: اكتشاف علاقة وراثية في الأشخاص الأقل عمراً». ولكن في اللحظة التالية انتشرت الكلمات الرسمية: لم تكن جامعة سياتل منفردة. اكتشفت ثلاث مجموعات أخرى عيباً في الصبغي 14، ظهرت تقاريرهم المنفصلة في عدد كانون الأول/ ديسمبر من مجلة علوم الوراثة الطبيعية. كان قادة الفرق هم جون هاردي وشريكه في المختبر مايك مولان وقد انتقلا معاً من بريطانيا إلى جامعة جنوب فلوريدا في تامبا؛ وكريستين

فان برويكهوفن في جامعة أنتويرب؛ وبيتر هيسلوب، الذي كان آنذاك قد ترك مشفى ماساتشوستس العام وأخذ وظيفة في جامعة تورنتو.

كان أول ما سمعت عن الضجة المحيطة بالصبغي 14 في أواخر تشرين الأول/ أكتوبر، مباشرة بعد عودتي من أسبوع مقتصر على الغوص في الأعماق في بحر كورتيز. في وسط الجلسة العلمية الأسبوعية للعلوم العصبية في البناء 149، علم غوسيلا وهمس إلي بأسلوبه غير المكترث أن مختبر جيري شيلينبيرغ وبيتر هيسلوب لديه دليل على وجود طفرة هامة على جينة مرتبطة بداء ألزهايمر باكر البدء على الصبغي 14. كنا نجلس في الصف الأول، لذلك لم أستطع أن أظهر تعبيرات منكرة على وجهي، ولكنني أذكر أن القهوة الحارة كانت على وشك أن تنسكب على حضن كل منا.

كان الأمر مذهلاً حقاً، خاصة أن هيسلوب في تورنتو قد ربط جميع عائلات مشفى ماساتشوستس العام السابقة الأربعة بالصبغي 14، مما يؤكد أن الربط السابق الذي ربط فيه المرض بالصبغي 21 كان خاطئاً. على الرغم من أن هيسلوب كان قد انتقل إلى تورنتو في بداية 1991، ففقد أخذ معه عينات من الـ د. ن. أ العائلات الأربع مبقياً بذلك علاقة مع مختبر غوسيلا. بعد أن أمضيت سنوات أعمل على مشكلة أين يقع عيب أو عيوب هذه العائلات، يظهر هاهنا فجأة أن المعضلة نصف

محلولة. كانت الحاجة لا تزال تدعو لإيجاد الجينة المعيبة، ولكن الصبغي الحقيقي قد تحدد. كنت أظن مثل الآخرين، أن الدليل الأكيد على وجود صبغي ألزهايمر آخر يتطلب وقتاً لا نهاية له. خاصة بعد الفحوص العقيمة وملاحقة ـ الشبح التي كانت تحصل على الصبغي 21. كان يصعب تصديق أنه في الأسبوع القصير الذي أمضيته في مكسيكو، أسبح غافلاً تحت الماء مع سمك الببغاء، كانت أخبار بغاية الأهمية تتصاعد نحو السطح.

من منظور الأبحاث، كانت التقارير الثلاثة عن الصبغي 14 التي تبعت مقالة شيلينبيرغ ذات أهمية قصوى. لم تترك التقارير مجالاً للشك بأن الجينة المعيبة التي لا تزال مختفية على الصبغي 14 هي مصدر هام لهجوم المرض العنيف الباكرعلى الكثير من العائلات. كان تقرير هيسلوب أن ست عائلات ـ عائلات مشفى ماساتشوستس العام الأربع وعائلتان أخريان ـ مرتبطة بالصبغي 14 يحمل أهمية خاصة في هذا المجال.

ولكن حالما ظهرت التقارير الثلاثة إلى الضوء، انفجر وابل من الاتهامات المبطنة هزت الحقل بشكل أعنف من أي انفجار آخر وقد اشتملت على الكثير من اللاعبين الكبار. كان السؤال هو، كيف حصل أن كل هذا العدد من الفرق حالفه الحظ في آن واحد؟ يتطلب تحديد الصبغي الحاوي على عيب مرض التزاماً لمدة طويلة جداً وأكثر من مجرد ضربة حظ. صحيح أن أربع فرق قد حددت جينة البروتين الطليعي للنشواني

بيتا، ولكننا جميعاً تبعنا نفس خط النحل من تسلسل بروتين جورج غلينر، بينما في الارتباط الجيني لا تعرف وجهتك إلى أن تصل إليها.

بعث التوقيت المتقارب تقارب عنقي فرسي رهان القلق والشك بأنه لا بد أن تسريباً للمعلومات قد حصل. كانت الاعتراضات، في معظمها، خفية وهامسة. لم يجابه معظم الأشخص بعضهم البعض وجهاً لوجه، ولكنهم عبروا عن تذمرهم لطرف ثالث، ومن ثم تناقل التذمر عبر خطوط الهاتف والبريد الإلكتروني، إلى أن ظهر إلى السطح في النهاية وغطى مجتمع الأبحاث مثل الضباب الرطب الكثيف. صارت السرية والمؤامرات خلف الظهر التي تطورت في الحقل تقلل من الاتصالات بين المختبرات وحتى في نفس المختبر والتي كانت من قبل منفتحة وسخية وتجري على السطح.

كان أكبر صدام دفعته الشائعات بين هيسلوب وفريق هاري ـ مولان. في البداية، عندما قدم هيسلوب مقالته عن الصبغي 14 لمجلة الطبيعة، كان هاردي ومولان، من ضمن آخرين، محكمين في المقالة، وبينما نصحا بها، عابا عليها أنه طالما أن هيسلوب قد ربط في السابق عائلات مشفى ماساتشوستس العام بالصبغي 21، كيف يستطيع أن يفسر الآن ربط نفس العائلات بصبغي آخر؟ على الرغم من أن عدة طفرات في الجينات يمكن أن تسبب داء ألزهايمر الباكر عبر المجموعة السكانية، فالأغلب

أن واحدة فقط من الطفرات تسبب المرض في عائلة معينة. لذلك إذا كانت العائلات الأربع تشترك حقاً في نفس العيب، فإن الأربع إما أن يرتبطوا بأحد الصبغيين أو الآخر، وليس بكليهما.

رفضت مجلة الطبيعة مقالة هيسلوب، وتقول الشائعات أن هيسلوب أحس بأن هاردي ومولان قد أخرا نشر مقالته بهدف إتمام مقالتهما هم حول الصبغي 14. حاول هاردي أن ينقي الأجواء، فكتب لهيسلوب يقول بأن «الشائعات أمر فظيع، لقد سمعنا شائعات بأنك قد سمعت أقوالاً توحي بأننا راجعنا مقالتك حول الصبغي 14 بشكل غير عادل». ادعى هاردي بأنه قبل أن يتلقى مقالة هيسلوب لكي يراجعها أو حتى أن يسمع عن مقالة شيلينبيرغ كان فريقة يبحث في الصبغي 14 لأن دليل كارميلا أبراهام بأن جينة ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين على الصبغي 14 قد تكون مرتبطة بداء ألزهايمر. استمرت رسالته لهيسلوب بالقول: «أريد أن نكون أصدقاء.. في هذه اللحظة، أنا أدرك تماماً بأنه مرة أخرى فإن دراسة وراثيات ألزهايمر حافلة بالمشاكل».

يذكر أنه حتى قبل أن ينشر شيلينبيرغ تقريره حول الارتباط بالصبغي 14، كانت المعلومات قد تسربت عنه. يقر هاردي بأن تلك المعلومات جعلت فريقه يسرع الخطى في تفحص الصبغي 14. يظن البعض أن نفس الإشاعات قد سرعت من جهود

هيسلوب الذي كان قبل أن يترك مشفى ماساتشوستس العام يعمل على الصبغي 14 بسبب جينة ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين المشبوهة. يعترض شيلينبيرغ بأن «التقاط الناس لهذه الشائعات والعمل عليها لم يكن شرعياً، كان ظهور هذه المجموعات الأخرى مزعجاً، لأننا قمنا بعمل علمي ممتاز، وكان يجب أن يظهر العمل لوحده ـ مع أنه على المدى البعيد نلنا التقدير عليه». ينظر هاردي إلى الأمر بشكل مختلف. «عندما تسمع شائعات بأن الطفرة موجودة على ما يفترض على صبغي ما، ماذا تفعل؟ مهما يكن فأنت تصرف أموال دافعي الضرائب!».

تناثرت الافتراضات عمن وصل فعلاً إلى الصبغي أولاً. تظن كريستين فان فرويكهوفن أن فريق أنتويرب وصل أولاً، ولكنها تذكر أنها قررت أن تصمت عن الدليل وأن تجد الجينة المعيبة أولاً، ولم تسرع بمقالتها عن الصبغي 14 إلا لتلحق برياح الآخرين.

كانت الأيام التي يظن فيها أن ألزهايمر الموروث يمكن أن يفسر بسهولة بعيب جينة واحدة قد ولت بالتأكيد. كانت الجينات تتوالي بالتسلسل. جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، على الصبغي 21، ثم جينة الأكثرية على الصبغي 14، ثم جينة ألمان الفولغا غير المحددة. ثم في نفس ذلك الخريف سنة 1992، كان هناك أخبار عن آثم آخر.

أعلن آلان روزيز في اجتماع جمعية العلوم العصبية في أواخر تشرين الأول/ أكتوبر في أناهايم أنه هو وزملاؤه في جامعة ديوك لديهم توثيق أكيد على جينة الداء المتأخر البدء على الصبغي 19 الذي كانوا يلاحقونه منذ عدة سنوات. ظهرت تفاصيل أدق عن الجينة ـ جينة الأبوليبوبروتين ي ـ في الكثير من المقالات اللاحقة. وحيث أنها كانت الجينة المرتبطة بالنمط المتأخر الظهور الأكثر شيوعاً بكثير، فإن اكتشاف جينة الأبوليبوبروتين كان حدثاً هاماً جداً. أشارت مجلة المجلة القومية للصحة إلى الاكتشاف، إضافة إلى الدليل الحديث على وجود جينة على الصبغي 14، على أنه «مفاجأة تشرين أول/ أكتوبر» ـ مفاجأة من حيث أن الكثير منا كان يبحث في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا وكيف تغمر الدماغ بالنشواني، ظهرت فجأة جينات المرض هذه، مما يدل بوضوح على أن الأسباب الجينية لداء ألزهايمر تخدع الحقل العلمي. ربما كان أفضل تعبير عن ذلك هو «أحجية» تشرين الأول/ أكتوبر. بالنسبة لنا نحن الذين نجول في النظرية النشوانية، بدا أن النشواني المشتق من جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا هو مشكلة المرض المحورية، المجرم اليائس المتهور. ولكن أين يمكن وضع الجينات المكتشفة حديثاً ضمن لغز النشواني؟ ربما أخبرتنا هي ذاتها، عبر المزيد من التحليل.

من ناحيتها، كانت جينة الأبوليبوبروتين ي تروي قصة مختلفة تماماً عن جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المرتبطة

بالمرض باكر البدء والتي قبض عليها سابقاً. على عكس جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، فإن أثر جينة الأبوليبوبروتين ي الضار لم يبد بأنه يتضمن طفرة تسبب ألزهايمر بكل تأكيد. لم يكن هناك أي شيء أكيد من هذا النوع. مثل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، فقد كان لجينة الأبوليبوبروتين ي عدة أشكال، كل منها يمكن أن يورث، وهي تختلف الواحدة عن الأخرى ببضعة أسس قليلة فقط. كان لجينة الأبوليبوبروتين ي ثلاثة أنماط ـ ي ـ 2، ي ـ 3، ي ـ 4 ـ ووجد الباحثون في جامعة ديوك أن النمط ي ـ 4 الذي كان له على ما يظهر تعدد أشكال يمكن أن يعني المشاكل وزيادة خطر إصابة الشخص بألزهايمر. (مثل الطفرة، فإن تعدد الشكل هو تبديل في أسس الجينة حياداً عن الطبيعي. ولكن على عكس الطفرة، والتي هي من جهة نادرة في مجمع جينات السكان ومن جهة تسبب دائماً مشكلة، فإن تعدد الأشكال شائع في المجموعة السكانية ولا يسبب عادة مرضاً بتأكيد كامل). إن الأشخاص الذين يملكون نسختين من ي ـ 4 يواجهون كثيراً، ولكن ليس دائماً، خطراً أكبر للإصابة بألزهايمر من الذين يحملون زوجاً من نمطي ي2 وي3. من المعروف أن 2 في المئة تقريباً من السكان يحملون زوجاً من ي4. يمكن أن يزيد امتلاك نسخة واحدة من ي4 أيضاً من خطر الإصابة بألزهايمر، ولكن إلى حد أقل بكثير.

يعتقد اليوم بأن جينة الأبوليبوبروتين ي متورطة في حوالي 50 في المئة من حالات ألزهايمر المتأخرة البدء. لكن ذلك لا يعني أن 50 في المئة من الحالات المتأخرة البدء متسببة فقط بالجينة، حيث أن العوامل الوراثية الأخرى، والهرم، والعوامل البيئية تساهم على الغالب في هذه الحالات.

عندما انتشرت هذه المعلومات المنذرة بالخطر عن جينة الأبوليبوبروتين ي، كان يعرف مسبقاً بأن الأبوليبو بروتين ي ينقل الكولسترول والشحوم الأخرى عبر التيار الدموي، وأنه في شكله ي4 فإنه لم يقم بهذه المهمة أيضاً على ما يرام. ربطت دراسة فرامنغهام القلبية ي4 بما يقارب الضعف في زيادة حصول أمراض القلب الإكليلية عن النساء المتوسطات في العمر وزيادة في الخطر بمعدل 50 في المئة عن الرجال بالمقارنة مع الأشخاص الذين يلدون وهم يحملون الأشكال الأكثر أماناً من أنماط الأبوليبوبروتين ي. لذلك، إذا كان الشخص قد ورث نسختين من ي4، فإن ذلك ربما كان يقعد كلاً من الدماغ والقلب في مرحلة متأخرة من العمر.

بسبب نمطها ي4، فإن جينة الأبوليبوبروتين ي تمثل جينة تأهب ـ أي جينة يسبب تعدد الأشكال فيها زيادة في خطر إصابة الشخص بالمرض ولكنه لا يعني بالضرورة أنه سيصاب به. وحيث أن جينة الأبوليبوبروتين ي 4 ليست ضرورية لحصول المرض ولا كافية لتسببيه، مثل جينات التأهب الأخرى المترافقة

مع أمراض أخرى، فإنها سهلة الانفلات مثل الغزال ويصعب تصيدها.

إذا كانت تقوم بفعل، فإنه يبدو أن عوامل الخطر الأخرى الوراثية و/أو البيئية تشترك في التآمر لتسبب المرض.

يمكننا أن نستعير نموذجاً من وراثيات السرطان: يتعرض عاملان في معمل لمادة مؤذية، فيصاب أحدهما بسرطان في الرئة ولا يصاب الآخر. إن الاحتمالات تشير إلى أن العامل الذي يصاب بالسرطان لا يمكنه أن يتحمل الذيفان بسبب حالة أو أكثر مرافقة. قد يكون لدى العامل عامل خطر مؤهب جيني في الـ د.ن.أ المتعلق بسرطان الرئة، أو أنه قد يكون قد تعرض لأذيات بيئية أخرى، ربما في المنزل، والتي تتضافر مع تأثير الذيفان السيء على خلايا الرئة.

كما هو متوقع، فإن تنبؤات فريق ديوك عن جينة الأبوليبوبروتين ي لاقت كثيراً من الاهتمام. ظهرت نيويورك تايمز في صفحتها الأولى بعنوان «العلماء يحددون مفتاحاً جينياً لداء ألزهايمر». ذكر مثال الأبوليبوبروتين ي العلماء بالمدى الذي يمكن فيه لجينات تأهب أخرى كثيرة أن تكون متورطة في الشكل المتأخر البدء. بقيت معظم فرق الدراسات الوراثية، بما فيها فريقنا، مع ذلك تركز جهودها على الوجه باكر البدء للمرض. مع ندرة ذلك الوجه ـ ربما نادرة بمقدار ندرة الطفرة

في مجمع الجينات ـ فإن كل طفرة باكرة البدء تعطي ألزهايمر دون استثناء، مما يعطينا طريقاً إمراضياً كاملاً يجب علينا محاولة حل معضلاته.

كان التفكير كما يلي: اكتشف كيف تعمل آليات الداء الباكر البدء، وربما ستنطبق الآليات على حالات المرض المتأخرة أيضاً. لذلك، وحيث أن الجينة المختفية في ظلال الصبغي 14 قد تساعد على تفسير ذلك الصندوق الأسود، فإنها كانت تحظى باهتمام شديد. في اجتماع العلوم العصبية سنة 1992 كان هناك افتراضات حامية حول أي جينة على الصبغي 14 كانت هي الجينة المعنية، كما كان يشار إليها. كان يمكنك أن تسمع أحدهم يقول بأنني «أراهن على جينة عامل نمو». ربما لأن جينة عامل النمو قد تساهم في تحديد كمية البروتين الطليعي للنشواني بيتا المصنوعة، وبالتالي فهي المشتبه المحتمل. «أنا أصوت للوسيط في التعبير عن الجينات»، وهو وسيط شامل للجينات المعبرة عن نفسها، بما فيها جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا. أما الحقيقة، فهي أن معايير ألزهايمر الحيوية لم تكن محددة البتة، لذا يمكنك أن تبني قضية لأي مركب جينة ـ بروتين معيب، عادة في أقل من خمس ثواني.

لم تكن جينات ألزهايمر الجديدة فقط هي التي جعلت العلماء يطنطنون في اجتماع العلوم العصبية سنة 1992 ـ وهو طنين أخذوه معهم إلى لعبة جبال الفضاء في أرض ديزني، وهو

مكان تسلية مفضل للعلماء الذين يزورون أناهايم. منذ أن عزل غلينر الببتيد بيتا الصغير من اللويحات، كان يظن بأن النشواني ـ بيتا هو ناتج ثانوي ضال للبروتين الطليعي للنشواني بيتا، الذي هو بدوره نتاج المرض. حيث أن لويحات المرض الدماغية غير طبيعية، فقد افترض أنه لا بد أن لييفات لبها غير طبيعي أيضاً. ولكن التجارب التي أجرتها في ذلك الخريف أربع فرق أمريكية أظهرت أنه من المدهش أن النشواني ـ بيتا كان حصيلة طبيعية للفاعلية الخليوية. كان يقود الفرق التي توصلت لتلك الموجودات بشكل مستقل، وقد ساعدهم جزئياً تحسن الأضداد المناعية المستعملة، دينيس سيلكوي وكرستيان هاس في مشفى بريغهام والنساء في بوسطن، وبروس يانكنر في مشفى بوسطن للأطفال، وديل شينك في مركز أثينا للعلوم العصبية، وستيفن يونكين في جامعة كيس ويستيرن ريسيرف.

اكتشفوا أنه في كل يوم من حياة الشخص، فإن النشواني بيتا يصنع باستمرار ويفرز من قبل خلايا الدماغ السليمة إضافة إلى خلايا الرئة والدم والكبد وأنواع أخرى سليمة في جميع أنحاء الجسم. أطلق الحقل العلمي عبارات الدهشة! يمكننا الآن أن نحدد بشكل دقيق الطريق الصحيح إلى النشواني. ليس صحيحاً أن الخلايا الميتة تحرر البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والذي عندما يتجمع في اللويحات، ينشطر ويعطي النشواني ـ بيتا. يبدو أن النشواني ـ بيتا ينشطر متحرراً من الخلايا السليمة

بالمُفرزات، ثم يجول حراً، ثم يتجمع في اللويحات.

سطع ضوء جديد فجأة نظر إلى صناعة الأدوية تحته. كان يبدو أوضح فأوضح أنه لمنع إنتاج النشواني ـ بيتا لا بد من استهداف الخلايا وليس اللويحات. وحيث أن خلايا الجسم السليمة في كامل الجسم مصدر دائم للنشواني ـ بيتا، فإن ذلك يجعل اختبار الأدوية أمر أسهل بكثير. يقول ستيف يونكين، الذي يعمل حالياً في عيادة مايو في جاكسونفيل في فلوريدا بأن «ذلك يعني بأنك تستطيع البدء بإضافة الأدوية إلى الخلايا ومسحها، لرؤية ما إذا كنت تستطيع أن تجد الدواء الذي ينقص من كمية النشواني ـ بيتا الذي تحرره الخلية». كان اختبار الأدوية العاملة ضد النشواني ـ بيتا قبل ذلك غير ممكن، وشديد الصعوبة. يتمم يونكين «كنا نظن من قبل أن النشواني ـ بيتا ينتج فقط إذا كان الدماغ يتعفن».

تبلور أمر آخر بالنسبة لنا، نحن الذين نظن أن داء ألزهايمر هو داء نشواني دماغي. يلاحظ دينيس سيلكوي بأنه «أصبح واضحاً فجأة أن النشواني ـ بيتا في داء ألزهايمر قد يعمل كالكولسترول في تصلب الشرايين. إن كلاً منهما ينتج بشكل طبيعي، وكل منهما قادر على التراكم بشكل مفرط». على الرغم من أن تحرر النشواني ـ بيتا من بروتينه الأم كان طبيعياً، فإنه بالتراكيز الزائدة قد يكون ساماً لخلايا الدماغ. وحيث أن الكثير من طفرات البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الداء الباكر

البدء تقع قرب المواقع التي تقص فيها المفرزات النشواني - بيتا، فمن المحتمل أنها تؤثر في المفرزات لتحرر كميات زائدة بشكل غير طبيعي من النشواني - بيتا!

سطعت رؤيا دوائية: مثلما هو الأمر في علاجات زيادة الكولسترول، فإنه يمكن صنع أدوية تنقص من إنتاج النشواني - بيتا، ربما بمنع عمل المفرزات.

أثارت نظرتنا المختلفة للنشواني بيتا عدداً لا يحصى من الأسئلة. إذا كانت هذه القطعة تتحرر في كامل الجسم، لماذا تتراكم كنشواني فقط في الدماغ؟ إذا تجمعت في أجزاء أخرى من الجسم، فهل تتخلص منها البالعات - الخلايا الكانسة التي لا توجد في الدماغ. كان قلقي يزداد بأنه إذا كان النشواني بيتا ينتج بشكل طبيعي، فلا بد أن له قصداً، وإذا حاولت إيقاف إنتاجه بالأدوية، فإنك قد تسبب مشاكل فظيعة. ولكن ذلك خطر يجب على الحقل العلمي أن يواجهه. والأكثر من هذا، أنه لا يستلزم أن يوقف الدواء كامل إنتاج النشواني - بيتا في الجسم.

لو أمكن فقط تحديد الجينة على الصبغي 14، فإن ذلك قد يوضح كامل الصورة بشكل كبير. ترك الصخب حول من سرب المعلومات عن الصبغي 14 مشاعر متأذية، ولكن ذلك

تلاشى وقد انطلقت الفرق بأقصى سرعة لتحديد الجينة. كنت أحس بألفة خاصة مع عائلات البدء الباكر التي تقارب الثلاثين والتي خزن الـ د.ن.أ الخاص بها في وحدة جيم غوسيلا؛ عملت بها بدون توقف، مبتدءاً بأول عائلة وصلت إلينا ـ العائلة الكندية. أظهرت الاختبارات أنه كما في العائلات الأربع الأصلية، فإن ثلثي عائلاتنا كانت مرتبطة بعيب على الصبغي 14. وللتحضير للبحث عن الجينة، كنت في نهاية سنة 1992 أحول أموال المنح من الصبغي 21 إلى الصبغي 14، إضافة إلى توظيف المزيد من الفنيين.

بالنظر إلى الوراء، كان الارتباط المبدئي بالصبغي 14، هو طلقة البداية. انطلقت من بوابات السباق مختبرات مختلفة، مشكلة تحالفات لكي تزيد من فرصها في الفوز. شكل جيري شيلينبيرغ تحالفاً مع شيرمان وايزمان في جامعة ييل. ووحد جون هاردي في جامعة جنوب فلوريدا وأليسون غوتي في جامعة واشنطن في سنت لويس في ميزوري قواهما مع كريستين فان برويكهوفين في بلجيكا. وبشكل شبه رسمي شكلنا أنا وبيتر هيسلوب فريقاً ـ وهذا تزاوج نشأ من حقيقة أننا نعمل على الـ د.ن.أ نفس العائلات. عندما ترك هيسلوب مشفى ماساتشوسيتس العام إلى جامعة تورنتو، وافق غوسيلا أن يأخذ هيسلوب معه نصف مخزوننا من الـ د.ن.أ. وكما حصل، فإن هيسلوب أخذ أفضل النصفين حتى أن الأمر تطلب من الفنيين

معظم السنة لكي يعيدوا زراعة الخلايا ويستخلصوا كمية كافية من الـ د.ن.أ بحيث يمكن البدء بالاختبارات.

دخل عدد غير محدود من الفرق في السباق، بما في ذلك، كما تقول الشائعات، شركات وراثيات ميركاتور، ورونيه ـ بولينك، والكثير من الشركات الدوائية وشركات التكنولوجيا الحيوية.

أصبح الأمر أكثر استحقاقاً عندما حصلت أول مجموعتين في شتاء 1992 ـ 1993. مختبرات سيلكوي بوسطن المتزاوجة مع إيفان لايبيربيرغ في مركز أثينا وكذلك فريق ستيف يونكين في كيس ويسترن ـ على أول دليل على أنه، نعم، إن الطفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا (الطفرة السويدية) أدت إلى إنتاج كمية أكبر من الطبيعي من النشواني ـ بيتا. كان وكأن اختباراتهم قد أمسكت بالطفرة بالجرم المشهود. على الرغم من أن الاختبارات كان مقتصرة على أطباق لولي بيتري للمختبرات، فإنها كانت أول دليل على علاقة السبب والمسبب بين الطفرة في المريض والإمراضية الحاصلة. هل سنجد، كما يتوقع البعض منا، بأن طفرة أو طفرات على الصبغي 14 تعطي بطريقة ما نفس المسرحية ـ تحول الكثير من البروتين الطليعي للنشواني بيتا للنشواني ـ بيتا في الدماغ؟

في بداية سنة 1993، بينما كنت أحضر المختبر لرحلة

صيد عيب الصبغي 14، كانت الاحتفالات تهز البناء 149. بعد عشر سنوات من البحث المضني، قبض أخيراً على جينة داء هنتنغتون. استطاع اتحاد هنتنغتون الدولي الذي يقوده جيم غوسيلا وأحد العلماء الأساسيين في فريقه - عالم الوراثيات الجزيئية مارسي ملك دونالد - أن يسبقوا مجموعتي بحث أخريين بفارق ضئيل. وحيث أن فريق غوسيلا كان هو الذي بدأ البحث، فقد كان ملائماً أن يترأس هو حملة الهجوم الأخير الذي استسلمت له الجينة. في نهاية المطاف، كانت طفرة الصبغي 4 التي بقيت تراوغ فترة طويلة تقبع ربما في نفس المكان الذي جلست فيه منذ عهد الفراعنة - في جينة قرب ذروة الذراع القصير. كان الشذوذ يكمن في شريط من الـ د.ن.أ يكرر نفسه عدة مرات، أي قطعة زائدة طويلة من «التأتأة الجينية» تشبه القطع الأقصر التي بدأنا نطبقها كواسمات لإيجاد طفرات المرض.

تباهت جريدة المدينة التي نشأ فيها غوسيلا، أوتاوا سيتيزن، على صفحتها الأولى «عالم مولود في أوتاوا يجد جينة هنتنغتون». وطبلت مئات من الصحف من بوسطن إلى سنغافورة وهي تقرع أخيراً وجدت جينة هنتنغتون. يواجه الباحثون في داء هنتنغتون الآن التحدي الأصعب باستعمال المعلومات المستخلصة من هذه الجينة المكسرة وبروتينها لمكافحة المرض. من حسن حظهم أن داء هنتنغتون هو مرض جينة

واحدة. يوجد في جعبة باحثي ألزهايمر جينتين حتى الآن، وهناك ثالثة وعلى الأغلب جينات أخرى على وشك أن يثبتها المتصارعون.

كان انتصار هنتنغتون فألاً حسناً للكثير منا بأننا سوف نقبض على الجينة على الصبغي 14. كانت الواسمات التي تقودنا قد تحسنت جداً وكان قد جمعت كمية كبيرة من د.ن.أ عائلات ألزهايمر للدراسة بحيث صار من المعقول التفكير بأن فريقاً ما أو آخر سيحدد الشذوذ بسرعة. كان من المسلم به جدلاً أن الثلاثين مليون أساس الموجودة في مختبري كانت أرضاً أوسع من أن يغطيها باحثان أساسيان مع أربعة فنيين. افترض أن شريطاً من الـ د.ن.أ، بدلاً من أن يكون في سماكته واحد من ترليون من الإنش كان بسماكة نصف إنش إن ذلك يعني أن البحث في شريط بعرض نصف إنش يمتد في طوله 600 ميل، أو ما يقارب المسافة من بوسطن إلى تورنتو، لإيجاد خلل يعادل طوله طول ملقط الورق، على فرض أن الخلل كان أساساً واحداً في الـ د.ن.أ.

كما كانت تفعل المجموعات الأخرى، فقد بدأ مختبري بتقييد المنطقة المشبوهة بطريقة التنسيل الوضعي. يشبه الأمر بري عصا من كل من طرفيها. بدءاً من زوج من واسمات الـ د.ن.أ المأخوذة من أعلى وأسفل منطفة الصبغي المشبوهة، نقارن الـ د.ن.أ مع د.ن.أ عائلتنا، باحثين عن أي د.ن.أ

ينعزل باستمرار عند أولئك الذين يحملون المرض. رويداً انتقلنا من مجموعة من الواسمات إلى الأخرى، ملاحقين الواسمات التي توارثت بأفضل ترافق ممكن مع المرض ومتقدمين أعمق فأعمق إلى حيث يفترض أن الجينة تجلس.

بحلول منتصف سنة 1993، كنا قد ضيقنا المنطقة المشبوهة إلى 20 مليون أساس؛ وفي نهاية سنة 1993 إلى 10 ملايين أساس. كان العمل بالنسبة للفنيين الذين يجدون الواسمات في الد.ن.أ ويقومون بمعظم عمل تحديد تسلسل الأسس وحيد الوتيرة كجني القطن. بالنسبة لي ولويلما واسكو ـ زميلة في الكيمياء الحيوية من مؤسسة ماساتشوسيتس للتكنولوجيا كنت قد وظفتها سنة 1991 ـ كانت مهمة التحليل العياني لواسمات الد.ن.أ المختلفة في العشرات من الأشخاص لكي نحدد أياً منها كان الأقرب للجينة عملاً مملاً جداً. كثيراً ما كنا نشعر بأننا نبحث عن شيء في الظلام. وذلك ما كنا نقوم به في الواقع.

لم يمض وقت طويل حتى كنا نعزل، ونحدد تسلسل، ونفحص جينات معينة على الصبغي بحثاً عن الطفرة. كان العمل الروتيني اليدوي لتحديد تسلسل الأسس بطيئاً جداً بحيث أنني بينما كنت أقود سيارتي للعمل يوم الأربعاء 23 حزيران/ يونيو سنة 1993، وقد علقت كالعادة في ازدحام المرور على

الطريق السريع الشرقي الجنوبي، كنت أحاول أن أحسب كيف يمكن للمختبر أن يوفر النقود لشراء الآلة التي تحدد تسلسل الأسس. كان يمكن لهذه الآلة التي يبلغ ثمنها 150,000 دولار أن توفر علينا أشهراً من ساعات زمن فك الشفرة. استمعت إلى الإذاعة القومية العامة وبدأت بعض من كلمات المذيعين تعلق في ذهني ـ «عالم بارز» ـ «حطم الانفجار» ـ «تناذر داون» ـ «ألزهايمر» ـ «إيبشتاين، بعمر 59».

كانت وسائل الإعلان في ذلك الصيف قد بدأت لتوها بإطلاق اسم «مفجر الجامعات» على الشخص المجهول الذي يظن بأنه يرسل قنابل مخبأة في الطرود لشركات الطيران، والجامعات، وشركات الكومبيوتر، إضافة للعلماء ورجال الأعمال والأشخاص الآخرين البارزين منذ أواخر السبعينيات. (إلى الوقت الذي قبض فيه على تيودور كازينسكي في أوائل سنة 1996، كان قد مات ثلاثة أشخاص، وجرح ثلاثة وعشرون آخرون). أدركت أن زميلي العزيز تشالز إيبشتاين كان آخر من استهدف ـ جرح جروحاً خطيرة ولكن حمداً لله فقد كان لا يزال على قيد الحياة. كان إيبشتاين رئيساً لقسم الوراثيات الطبية في جامعة كاليفورنيا/سان فرانسيسكو ومحرر المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية، معروفاً بعمله على كل من تناذر داون وداء ألزهايمر. كنا قد نشرنا مقالات مشتركة معاً، بما فيها سنة 1991 مقالة تصف الطريقة التي تمت بها موافقة الأجزاء المضاعفة من

الصبغي 21 في تناذر داون مع مظاهر التناذر السريرية ـ البحث الذي قادني بالأساس في اتجاه دراسة وارثيات ألزهايمر منذ حوالي عقد من الزمن.

كان الانفجار الذي كاد يودي بحياة إبشتاين قد حصل بعد ظهر اليوم السابق. بعد أن عاد إبشتاين إلى منزله في مقاطعة مارين، كان في المطبخ يفتح بريده الذي كان يتضمن مظروفاً بنياً من قياس ثمانية في أحد عشر إنشاً. يذكر إيبشتاين أن القنبلة «كانت قنبلة أنبوبية، ومر الانفجار الأساسي منها قرب ذراعي الأيمن. لو كنت أحمل المظروف بزاوية أخرى لكنت قد قتلت». قطعت أجزاء من أصابعه في إحدى اليدين، واصيب بجروح بالغة في وجهه وبطنه، مع كسر في الذراع، وفقد جزئي في سمعه. تحطم المطبخ بالكامل. في محضر دفاعه، كان كازينسكي يتنبأ بأن الهندسة الوراثية ستحول الكائنات البشرية في النهاية والتي هي حسب وصفه «من صنع الطبيعة، أو الصدفة، أوالله» ـ إلى «منتجات مصنوعة». وهذا تخوف شرعي جداً في الواقع، ولكن هل هو تخوف تقتل من أجله؟

جعلت حادثة إبشتاين الذي نجا بأعجوبة جميع العاملين في البناء 49 ومؤسسات الأبحاث المماثلة عبر البلاد على أهبة التحفز.

كان البريد القادم إلى البناء 149 يفحص بحثاً عن أي طرد

مشبوه. صرنا نحن العاملين في حقل الوراثيات نفكر مرتين قبل نشر أسمائنا في الصحف، لتقليل الظهور. مثل الكثير من العاملين في البناء، تذكر دونا كرو ـ المديرة الرسمية لمختبر طبيب الأمراض العصبية بوب براون العصبي العضلي ـ وقتاً مخيفاً. «كنت أمزح مع بوب بأنه منذ كنت أفتح رسائله، كنت أنا البطة المستهدفة، لا هو». ولكن حيث أن الأمر لم يعد مزاحاً، فقد كانت تفتح البريد كل يوم بقدر كبير من الحذر.

في يوم من الأيام، عندما وصلت إلى العمل، التقيت بجيم غوسيلا في موقف السيارات، وكان، بالنسبة لشخص كبير، يحمل مظروفاً أمامه بعناية زائدة. قال بأن المظروف «قد أرسل إلي في منزلي، وأنا غير متأكد بأنني أثق به. سوف أسلمه للأمن» ـ وانطلق وذهنه مشغول. عندما وصلت إلى المكتب وكنت أتفقد البريد الذي أحضرته من المنزل، وجدت نفس العنصر تماماً. نفس الشكل، نفس السماكة، نفس شكل لصاقة العنوان. بعد أن تشاورت مع ويلما واسكو، قررت أن أفتحة بأسرع ما يمكن، وذلك ما فعلته وقد اختبأت واسكو بسرعة في الرواق. كانت المحتويات شريط فيديو من محلات تويتر للألكترونيات تعلن عن نظام صوتي يشمل كامل المنزل. كان طرد غوسيلا يحتوي على الشيء نفسه.

استمر تنقيبنا في الصبغي 14. بدأنا نعزل جينات معروفة وغير معروفة في المنطقة ونفحصها بحثاً عن العيوب بمقارنة أجزاء من تسلسلها في الـ د.ن.أ العائلات المصابة وغير المصابة بالمرض. ولكن على الرغم من التفاؤل بأنه سيتم إيجاد عيب الصبغي بسرعة، كانت سنة 1993 لا تعد بشيء مثلها مثل شراب بوردو سنة 1991.

عندما انعقد اجتماع العلوم العصبية السنوي في سنة 1993، كان هناك توقعات كبيرة بين الباحثين المزدحمين بأن الجلسة التي تدعمها المؤسسة القومية للهرم والتي تقرر أن يشارك فبها آلان روزيز وزميله في جامعة ديوك وارين ستريتماتر لعرض نظريتهما حول الكيفية التي قد تسبب فيها جينة الأبوليبوبروتين ي ـ جينة عامل الخطورة التي اكتشفها مختبر روزيز ـ داء ألزهايمر المتأخر البدء. كانت الغرفة مكتظة، حيث أنه منذ عدة أشهر كانت المعلومات تتناقل بأن علماء ديوك سوف «يلقون قنبلة» في مجتمع الأبحاث.

ولكن، على الأقل حسبما سمعت أذناي ـ لم يسمع أي انفجار. كانت نظريتهم تتمركز حول فكرة أن جينة الأبوليبوبروتين ي 4 ـ النمط الجيني الذي أظهروا أنه يزيد من خطر الإصابة بداء ألزهايمر متأخر البدء ـ قد شجع على تشكل الكتل المتشابكة بطريقة سيئة، وبالتالي على موت الخلايا والخرف. أظهرت اختباراتهم في أنابيب الاختبار أن بروتين

الأبوليبو بروتين ي من النمط الأكثر أماناً ـ ي ـ 2 و ي ـ 3 ـ يرتبط بالبروتين تاو بقوة أكبر من ي ـ 4، مما يدل على أن ي ـ 4 له تأثير أقل تثبيتاً لبنية العصبون التحتية. كان يبدو من غير المحتمل للكثير منا عن نظرية الكتل المتشابكة الثقيلة هذه هو أن التجارب قد تضمنت تراكيز من البروتينات أعلى بكثير مما يجده المرء في الجسم. ونحن النشوانيون لدينا عادة تذمرات عامة أكثر. إن بروتين التاو هو مكون من مكونات البنية الهيكلية للخلية، بينما تفرز الأبوبروتينات خارج الخلية. وحيث أن العنصرين يوجدان في مكانين مختلفين. كيف يمكن لهما أن يتفاعلا؟

ولكن مع ذلك، فقد حيا البعض نظرية فريق ديوك ـ كان أحد المشجعين زافين خاتشاتوريان، وهو المدير المساعد لبرنامج العلوم العصبية والهرم في المؤسسة القومية للهرم وراعي الأبحاث الذي كان ساعد في تدبير الكثير من المنح لأبحاث ألزهايمر. أعلن خاتشاتوريان في العلوم بأن «آلان قد هز الحقل بطرح مثل هذه الفكرة المثيرة للخلاف، وأنا أظن أن ذلك أمر صحي». أحس خاتشاتوريان كما أحس الكثير من الآخرين أن هنالك تركيز شديد على أبحاث النشواني، على حساب الطرق الأخرى من البحث. يحذر بأن «مثل هذا التصلب العلمي أمر خطير جداً».

وضعتني شكوكي الخاصة حول بعض الادعاءات فيما

يتعلق بالأبوليبو بروتين ودروه في ألزهايمر في مواجهة مع آلان روزيز. بالخاصة، تساءلت ما إذا كان تعدد أشكال الأبوليبو بروتين ي ـ 4 يقوم بدور الممثل السيء بحد ذاته. لأنه قد بدا محتملاً أنه ينتقل مع، وبالتالي أن يكون واسماً لآفة مجاورة، آفة قد تكمن في مكان آخر على جينة الأبوليبوبروتين ي أو حتى على جينة قريبة.

بدا أنه كلما استمر التقدم، كلما أدى إلى توتر في العلاقة وتضارب في وجهات النظر. تعرض جون هاردي وشريكه في الفريق مايك مولان سنة 1993 لوقت عصيب. كانا عضوين في مختبر سنت ماري الذي تتبع «طفرة لندن» الموجودة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا ـ أول طفرة مترافقة مع داء ألزهايمر. كان هاردي، ومولان، وآخرون في مجموعتهم قد تركوا خلفهم جمعية العلوم المتعثرة في بريطانيا وقبلوا عرضاً بنقل مختبرهم إلى قسم الطب النفسي في جامعة جنوب فلوريدا. كانت المعونات للأبحاث العلمية في بريطانيا تذبل يوماً بعد يوم منذ الحرب العالمية الثانية، ووجد الباحثون في سنت ماري أنفسهم وعائلاتهم محصورين بين رواتب ضئيلة وتزايد في أقساط أسعار المنازل.

بعدما وصل مولان إلى فلوريدا عبر عن شعوره بالارتياح لمراسل من لندن قائلاً: «أستطيع الآن أن أكون باحثاً لا متسولاً». كان هو وهاردي يعتبران اثنين من أفضل علماء

بريطانيا، وكان رحيلهما حافزاً للبرلمان البريطاني لأن يحاول أن يحدد كيف يستطيع أن يمنع «استنزاف الأدمغة». الذي تعاني منه من البلاد.

كان الاثنان قد عملا معاً بوفاق جيد في بريطانيا، ولكن عندما وصلا إلى تامبا كما يذكر مولان «كان هناك ضغط شديد على كل منا بأن يصبح بطلاً ـ بأن يكون الشخص الذي له القوة والسيطرة في المجموعة». لا يحصل ذلك كثيراً في بريطانيا حيث توزع مسؤوليات المختبر بشكل أكثر مساواة. يقول مولان بأن لا مبالاة هاردي أحياناً في بريطانيا ساهمت في عمل مولان لوحده «بالطفرة السويدية» ـ وهذه طفرة أخرى على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا قد عزلها مولان مع زميلته في المختبر فيونا كروفورد بعدما وصلا إلى جامعة جنوب فلوريدا. سجلا براءة الاختراع باسميهما بشكل خصوصي، لأنه كما يقول مولان «أنا الذي وجدتها، ولأن جون لم يكن مقتنعاً بأن العائلة السويدية كان حتى عندها طفرة». ولكن ذلك لم يعجب هاردي الذي كان في الأصل هو الذي رتب لتحليل الـ د.ن.أ العائلة السويدية. يحمل حاملوا البراءة لطفرة جينة حقوق أي استعمال دوائي في المستقبل يعمل على الطفرة ـ من الأدوية التي تعمل على الطفرة إلى الأدوات التي قد تشخّص الناس الذين يحملونها.

في خريف سنة 1993، عثر هاردي بالصدفة على رسالة

في آلة فاكس المختبر طرقت على وتر حساس بالأصل. كان مولان قد أرسل الرسالة إلى شركة تكنولوجيات حيوية في كاليفورنيا، وضمن هاردي من الرسالة أن زميله كان على وشك أن يعقد اتفاقاً سينتج عنه التوفر تجارياً لفئران منقولة الجينات تحمل الطفرة السويدية. يقول هاردي اليوم بأنه «لم يستطع أن يقر ذلك، وشحن 300 عبوة من الـ د.ن.أ بالبريد السريع إلى زملائه في بريطانيا ليحفظوها في مكان آمن. لوحظ بسرعة اختفاء الـ د.ن.أ وأوقفت الشحنة وأعيدت في النهاية إلى معسكر فلوريدا. يقول مولان اليوم بأن هاردي أخطأ بفهم الرسالة مع شركة التكنولوجيات الحيوية وأن الرسالة كانت تتعلق فقط بالعمل على الصبغي 14، الذي كان هاردي ومولان يعملان عليه.

بينما حاول المسؤولون في الجامعة فض الخلاف، حول مولان مختبره ضمن القسم. وفي الحصيلة بعد أربع سنوات، قبل هاردي عرضاً للعمل في عيادة مايو في جاكسونفيل على الشاطئ المعاكس في فلوريدا. يرى كل من العالمين بالنظر للوراء أنه عندما وصلا إلى أمريكا، فإن قوى خارجية معينة كانت تعمل على إثارة سوء الفهم بينهما. يقول مولان بأن «كل ذلك كان من الممكن ألا يحصل، ولكننا كنا في حالة فوضى عندما جئنا إلى أمريكا».

في بداية سنة 1994، في البناء 149، كنا قد حصرنا المنطقة المشبوهة على الصبغي 14 بحوالي 10 ملايين أساس. كان يبدو أن المجموعات الأخرى تتقدم بنفس السوية. كان ذلك أقصى ما يمكن لفريقي أن يضيق تحديده باستعمال طرق التنسيل الوضعي التقليدية. من هنا فصاعداً، صرنا نبحث عن نماذج مماثلة من الانحرافات عبر عائلاتنا المصابة بألزهايمر مقارنة مع المجموعة السكانية العامة.

كنت وهيسلوب نتبادل رسائل البريد الإلكتروني يومياً حول تفاصيل العمل على الصبغي 14، وكان قسم كبير منها مليئاً بأحاديث جانبية. كان هيسلوب متعجلاً جداً فيما يتعلق بتقدمه على الصبغي ولكنه كان يمزح كثيراً في النواحي الأخرى من حياته. عندما ولدت زوجته توأماً، مزح في إحدى رسائله الإلكترونية بأنه يفكر بتسمية أحدهما ألفا والآخر بيتا.

كلما ضيق الحقل العلمي منطقة البحث، كلما زادت المنافسة، ولكنها بقيت في معظمها سلمية. بعد الاجتماعات، كنا نحتسي الشراب معاً، وبين المواضيع الأخرى، كانت بعض المعلومات تتبادل بشكل عام حول موقف كل فريق على الصبغي وما هي الواسمات التي استبعدت. كان هناك مقدار كبير من التبادل، ولكن ضمن حدود ـ حدود صارمة مثل تلك بين كندي وكاسترو خلال أزمة خليج كوبا. في نفس الوقت، كان فريق فلوريدا يعيد تنظيم نفسه لاستمرار البحث على

الصبغي 14. كان مختبر مولان يتابع البحث لوحده. مضى جون هاردي وأليسون غوتي ليتعاونوا مع سميثكلاين بيتشام ومؤسسة أبحاث المجين. وشكلت كريستين فان برويكهوفن، التي كانت في السابق شريكة لهاردي ومولان، تحالفاً مع شركة إينوجينتكس للتكنولوجيات الحيوية.

كان مما زاد من الأسئلة المطروحة حول الجينة التي نتابعها، وما إذا كانت مشمولة بالنظرية النشوانية، ظهور معلومات حول الكيفية التي يصنع بها النشواني.

كان يعرف بأن ببتيد النشواني ـ بيتا الصغير الذي يتحرر ويتجمع في نشواني الدماغ له أطوال مختلفة تتروح بين 39 إلى 43 حمض أميني. كان النشواني ـ بيتا بطول 40 أساس هو أكثر الأطوال شيوعاً، ولكن النشواني بيتا الأطول بطول 42 هو الأكثر قابلية للتراكم وبالتالي الأكثر غدراً. كانت المعلومات الجديدة من مختبرات ستيف يونكين هي أن الطفرات الثلاث الأولى اكتشافاً على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والتي كانت تجلس متباعدة عن بعضها بعدد قليل من الأسس فقط، كانت تؤدي لصنع البروتين الطليعي للنشواني بيتا بنسبة زائدة من النمط نشواني ـ بيتا 42 بالمقارنة مع نشواني ـ بيتا 40. كان قد وجد سابقاً بأن الطفرة السويدية، التي كانت تجلس أبعد قليلاً على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تسبب زيادة في إنتاج كل من النشواني ـ بيتا 40 و 42. اقترحت دراسة مدرسية كتبها بيتر

لانسبيري، وهو عالم كمياء حيوية من مشفى برغهام والنساء التابع لكلية طب جامعة هارفارد، بأن النشواني ـ بيتا 42 قد يكون في الواقع هو بذرة النشواني ـ المنبِت الذي تتراكم حوله لييفات النشواني ـ بيتا الأقصر والبروتينات الأخرى.

بحلول صيف سنة 1994، بدأ الكثير منا ممن يشق طريقه بصعوبة على الصبغي 14 يعتقد بأن الجينة المعنية تقع في امتداد محدد يبلغ طوله 3 مليون أساس. امتدت هذه المنطقة بين الواسم د14س61 و د14س289 على الذراع الطويل، ومع أن هذا امتداد واسع، ولكن الجينة صارت في نطاق التصويب، مما زاد من شدة التوتر العصبي في البحث. كان يبدو أن دورة أخرى للدولاب ستجعل شخصاً ما يهتف بالفوز.

تذكر ويلما واسكو التي كانت تساعدني في إدارة وتنسيق بحثنا على الصبغي 14 بأنه «حوالي كل شهر تقريباً تظهر الشائعات بأنه قد تم العثور على الجينة، كانت القصص تبدأ ثم تتضخم كالكرة الثلجية. ربما نكون قد بدأنا نحن بعضها حتى دون أن نعلم. كان هناك أيضاً خطر أن يتم العثور على الجينة مصادفة» ـ من قبل شخص يبحث عن جينة مختلفة تماماً.

كان هناك شائعة مزعجة تتداول مرة بعد أخرى، وفي كل مرة كانت أقرب للتصديق وبشكل أكثر إزعاجاً. أخبر باحث بعد ـ الدكتوراه ياباني يعمل إما في اليابان أو نيويورك أحدهم الذي

أخبر آخر بأنه بينما كان يبحث في جينة مرض آخر وجد جينة مرشحة لأن تكون لألزهايمر على الصبغي 14 وأنه قد أعطاها لفريق عمل ألزهايمر بارز الذي صدف أنه يعمل في نفس البناء، وظهر أن هذه هي الجينة الحقيقية. لم نصدق بالكلية شائعة الباحث الياباني، ولكن كان هناك شبه خوف منها. وكلما عادت للتداول كنا نحاول أن ندحضها بأسرع ما يمكن حتى لا تحوم بنا.

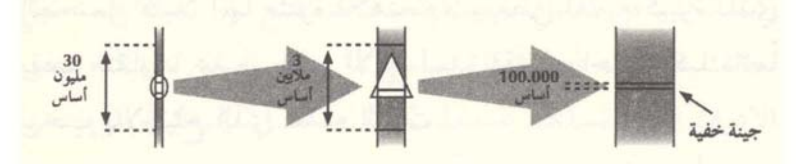
كتب لي جون هاردي يوماً ما «لا شيء جديد عن الشائعة القديمة، ولكنني أسأل كل ياباني أعرفه! حظاً سعيداً واستمر بارتداء الملابس الداخلية البنية اللون!» (هذه العبارة الأخيرة إشارة لفوائد ارتداء الملابس الداخلية البنية اللون في حالة ما إذا بال الشخص على نفسه من شدة الإثارة، وكان ذلك بعضاً من المزاح الإنكليزي لهاردي).

صار البحث في تلك المرحلة عملية تكهن مدروسة. أي مما يقارب المئة جينة المتوضعة في منطقة الثلاثة ملايين أساس كانت هي المجرمة؟ تشرح ويسكو بأنه «بالحالة المثالية تحدد تسلسل كامل المنطقة في كل من الشخص الطبيعي والشخص المريض، وتنظر إلى تسلسلهم بالكومبيوتر لتجد الطفرة. لكن تحديد تسلسل مثل تلك القطعة الكبيرة أمر باهظ التكاليف، ويستغرق الكثير من الوقت، وهو كابوس لمنظم البحث» ـ لم يعد الأمر كذلك الآن حيث تستطيع شركات المجين أن تحدد

التسلسل بسرعة هائلة. كانت المداخلة المستعملة بدل ذلك، هي بناء قضية منطقية للجينات المعروفة مسبقاً في المنطقة ـ ماذا يمكن أن يوجد في عمل بروتيناتها مما قد يطبق على طريق ألزهايمر المهدِّم؟ عزلت الجينات المثيرة للاهتمام من عائلاتنا وحدد تسلسلها بعناء، بحثاً عن طفرة. إضافة لذلك، كنا ننظر في قطع عشوائية من الجينات الغريبة، باستعمال معلومات من القطع المماثلة في بنك الجينات وحدسنا لتحديد ما يستحق الملاحقة.

خلال تحليلنا، ظهر نموذج جلي. من بين عائلاتنا العشرين الأكبر حجماً، كانت قطعة معينة بطول 100،000 أساس في المنطقة موضع التركيز تحمل إحصائياً ترافقاً مع المرض أكبر بثلاث مرات مما يرى في المجموعة السكانية العامة. كانت المنطقة في كل من الأشخاص الحاملين وغير الحاملين للمرض كحجرة من المرايا خفية معقدة أطلقنا عليها اسم «مثلث برمودا». كان الـ د.ن.أ فيها مليئاً بانعكاس زوج الأسس، أو تكرره أو الشذوذات الأخرى، وكان من السهل تصور أن مثل هذا الاضطراب الجيني يشتمل على عيب ألزهايمر. قررنا أنا وواسكو، بنزعة إيمانية، أن نركز على هذه المنطقة المعينة. نقلت قراري لبيتر هيسلوب، الذي قال أنه مع أن مجموعة تورنتو كانت تبحث أيضاً في حوالي هذه المنطقة

نفسها، فإنهم يركزون على منطقة تقع عدة ملايين من الأسس جنوباً. وحيث أن تعاوننا كان مبهماً فإننا لم نحدد تقسيماً أسود ـ أبيض للعمل المشترك. كانت المجموعات الأخرى بشكل مماثل قد حددت موضعاً معيناً للبحث.



الشكل 9.1 تضييق المنطقة المشبوهة من الصبغي 14 من30 مليون أساس إلى 3 ملايين أساس، ثم إلى مثلث برمودا. رسم: روبرت د. موار

وضعنا في مختبرنا روتيناً لتحليل تسلسل الـ ر.ن.أ الذي يمثل قطعاً من الجينات من منطقة مثلث برمودا التي حددناها والتي قد تحتوي الطفرة، وقد سمينا الـ ر.ن.أ «الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام». قبل تعيين تسلسل أسس جينة، راجعنا المئات من الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام، مستخرجين فقط تلك التي وجدنا من معلومات بنك الجينات وحدسنا بأنه إذا كانت معيبة فإنها قد تسبب ألزهايمر. كان الخطر بأنه قد نستبعد خطأً من تحليلنا قطعة من الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام تأتي فعلاً من الجينة. تذكر واسكو أن «النكتة الكبيرة هي أنه، كيف نستطيع أن نعرف الجينة عندما نجدها؟ لن تكون رافعة لعلم أحمركبير

قائلة أنا الجينة». لا بد أننا جننا بمواجهة ذلك العدد الكبير من الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام، حيث كنا أحياناً نشد نابض تلك الدجاجات المعدنية الصفراء ونفلتها لتنطلق بسرعة كبيرة وقد وضعناها على قائمة طويلة من الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام، ونعطي أهمية كبيرة للذي يقف منقارها عليه. على الأقل لمدة دقيقة واحدة. كنا دائماً نرحب بالارتياح الذي تقدمه النكت.

كان النشاط في مركز قيادتنا يماثل مركز قيادة الجنرال آيزنهاور في ليلة يوم الهجوم على النورماندي، د. كانت جدارن المكتب الذي أشترك فيه مع واسكو مغطاة بالخرائط الوراثية ومطبوعات الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام. كانت خطوط جبهة معركتنا الكثيرة تشتمل على وضع خارطة للد.ن.أ ضمن مثلث برمودا، وعزل الد.ن.أ بدنياً، وعندما يبدو أن الأمر مستحق، تحليل تسلسلات معينة بحثاً عن الطفرات ـ كل ذلك من أجل حصر عيب صغير لكنه مهلك. على الرغم من أنه يشار لداء ألزهايمر باكر البدء على أنه «نادر»، فإن مئات من الآلاف من الناس في لحظة ما يطأون تحت ظله.

كلما كنت أجيب على الهاتف، كنت أحبس أنفاسي دائماً أتوقع أن أسمع أن فريقاً آخرقد قبض على الجينة.

كان كابوسي الآخر المستمر هو أن أسمع في أخبار المساء وأعلم عن طريق المذيع دان راذير بأن الجينة قد أمسك بها.

ذهبت في الكثير من المرات إلى حد أن أطبق الحلم الشفاف بحثاً عن الجينة. كنت قد سمعت عن هذه الممارسة الغريبة بقراءة كتب اثنين من ممارسيها الكبار، ستيڤن لابيرج وكارلوس كاستانيدا. الهدف هو أن تكون صاحياً عن قصد بينما أنت تحلم في أعماق نومك بحيث تستطيع أن تستكشف سبيل نجاتك الحالم، أي بشكل أساسي ما تحت الوعي عندك، بنفس الإدراك الذي تملكه عندما تكون صاحياً - إدراك أوعى حتى حيث أنك لا تكون منشغلاً بظروف الشدة المعتادة. عندما كنت في تلك الحالة وفي كامل خياري، كنت أسأل كل من كان حاضراً ما إذا كان يعرف هوية طفرة الجينة. في أحد الأحلام، رد رجل نكد صغير بإظهار علبة من أقلام تلوين كرايولا بطيف قوس المطر من الألوان. في حلم آخر، حمل شخص غامض أكثر هرماً من تحت ضوء ساطع، محدثاً نفس الطيف. ظن كل من في المختبر أنني مجنون. مع ذلك، ولفرحتهم بلحظات التسلية، كانوا يحاولون أن يوافقوا بين هذه الأدلة والأدلة الأخرى وبين عملنا في المختبر. اقترحت دونا رومانوأنه ربما كان طيف قوس المطر المشاهد مرتين إشارة إلى السبكترين، وهي جينة على الصبغي 14 تترافق مع البنية الهيكلية للخلية. كان هناك إثارة عامة، إلى أن تذكرنا أننا استبعدنا السبكترين مسبقاً من منطقتنا المرشحة.

في يوم من أيام تشرين الثاني/نوڤمبر سنة 1994، كنا أنا

وواسكو في مكتبنا نتناول غداء البناء 149 النباتي الخاص ـ طبق حبوب الفاصولياء والأرز. كانت واسكو بين اللقيمات تمسح بنك الجينات بحثاً عن معلومات عن الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام لجينة مررنا بها. كان امتداد مثلث برمودا البالغ 100،000 أساس انتساخات محتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام مهمة من خمس جينات، لكننا لم نحصل على شيء مثير للاهتمام من أي منها. فجأة أطلقت واسكو صيحة دهشة. كانت الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام التي تبحثها تشابه إلى حد كبير جينة من بنك الجينات تنتمي إلى عائلة من الجينات تصنع البروتيازات ـ بروتينات تقص البروتينات الأخرى. كان الجميع يأمل بأن يجد مثل هذه الجينة على الصبغي 14 لأنها كانت مرشحاً مثالياً لأن تكون الجينة المعنية. إن البروتياز التي تصبح فعالة بسبب طفرة قد تتفاعل مع البروتين الطليعي للنشواني بيتا لتحرير كمية كبيرة من قطع النشواني ـ بيتا.

كان الاكتشاف مثيراً للاهتمام من ناحية أخرى. لم يشاهد هذا النوع من البروتيازات أبداً من قبل في البشر، أو في أي من الثدييات. أقرب سلالة سجل أنها تحملها هي المثقبة، التي هي دودة مسطحة طفيلية. كان الأرز والفاصولياء يحتويان عليها أيضاً ـ تماماً ما كنا نأكله ذلك اليوم لطعام الغداء! كما تذكر ويسكو «كنت أمرر تسلسلات الـ د.ن.أ على بنك الجينات شهراً بعد شهر بدون أي توفيق، لذلك كان مثيراً للرعشة أن نرى أخيراً

ذلك التطابق العظيم، ذلك ما يجعلك تمضي قدماً، أن تجد مثل هذه الموجودات».

كنا متحمسين عندما دخلنا مثلث برمودا. ولكن إصابة بروتياز! كنا مقتنعين جداً بأن هذه قد تكون هي جينة ألزهايمر، وبخطوة إيمانية أخرى، قررنا أن نسخر معظم إمكانيات المختبر لتحديد تسلسلها وفحص التسلسل بحثاً عن طفرة. لم نقل شيئاً للعالم الخارجي حول موجوداتنا ـ لم نقل حتى لجيم غوسيلا ولا للزملاء الآخرين في مشفى ماساتشوستيس العام؛ ولا حتى للفنيين العاملين معنا، الذين مضوا يحددون تسلسل الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام دون أن يدركوا مدى آمالنا حولها.

مع مضي الأسابيع، ولكي نبقى مطلعين على حصيلة عمل الفنيين العاملين معنا، كنا أنا وواسكو نبقى في المختبر لساعات متأخرة أكثر فأكثر. أصبحت إلى حد ما معتاداً على تجرع كأساً من منقوع الشعير لتقوية نفسي قبل بداية العمل الروتيني بقراءة تسلسل الأسس وإدخالها في الكومبيوتر. تذكر واسكو بأن «روبرت، البواب المسائي، صار صديقنا، وبدأنا نخبره بما ننوي فعله، لأنه لا يستطيع أن يخبر أي شخص آخر. لو ذكرت الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام مرة واحدة، فإن ذلك إما أن يؤدي إلى انطلاق شائعة بأننا وجدنا الجينة ـ ونحن لا نعلم ذلك بعد ـ أو قد يؤدي إلى حضور الآخرين إلى حمى منطقتنا على الصبغي 14.

في الخارج، كانت الأشرعة تظهر من جديد في البحيرة، وكان الإوز يعود إلى البحيرات الضحلة في الحديقة العامة، وكانت حديقة فينوي تتهيأ لموسم جديد من الفعاليات. ولكن في داخل المختبر، وبما يثير الإحباط، لم تكن اختباراتنا تسجل ما يثير الكثير من الشكوك حول وجود طفرة. قررت أن أذكر جينتنا المرشحة في مقالة في جامعة واشنطن في سنت لويس، لقطع المدد عن طاحونة الشائعات الجائعة، وأعلن رسمياً بأننا حصلنا على شيء فيه أمل ولكنه ليس مثبتاً بعد. إضافة إلى ذلك، لم نكن في تلك اللحظة نمانع من التعاون المساعد في تحديد الطفرة. كان يجب أن أتنبأ برد الفعل المعاكس الذي سيثيره إعلاننا. أساءت الشائعات فهم الأخبار، وظن بعض الناس بأننا فعلاً قد حصلنا على طفرة ألزهايمر ـ أننا قد أمسكنا الجينة. حتى هيسلوب، الذي سمع بمثل ذلك، أرسل لي رسالة بريد إلكتروني يسأل ما إذا كنت قد حصلت على الجينة.

حوالي منتصف شهر أيار/مايو، تلقيت مكالمة من تسوانو سيتو، وهو باحث ألزهايمر في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو. أخبرني أن الجينة قد وجدت، ولكنه قال بأنه لا يستطيع أن يخبرني من أوجدها. استبعدت ذلك على أنه إما إشاعة أثرناها دون أن نعلم أو إشاعة الياباني تعود إلى التداول. بعد يوم أو يومين، أخبرني زميل آخر هاتفياً نفس الخبر. عندما أخبرني أن مقالة المكتشف قد أرسلت فعلاً إلى مجلة الطبيعة،

أدركت أن ما يقوله قد يكون فعلاً الحقيقة. كان مندهشاً من أنني لا أعلم، لأن قائد الفريق كان المتعاون معي، بيتر هيسلوب. سرعان ما علمت أن هيسلوب قد استخلص الجينة من مثلث برمودا، نفس المرج الذي يبحث فيه فريقي بشكل مسعور. كان يغرف في حديقتنا الخلفية! في الحقيقة، كانت الجينة المصابة بالطفرة تتوضع قريباً جداً من جينة الانتساخات المحتمل قليلاً أنها مثيرة للاهتمام التي كنا مشغولين بتحليلها. وطوال الوقت، مع أنني كنت أعلم أن هيسلوب والعاملين معه كانوا ينقبون في نفس المنطقة، كنت تحت الانطباع بأنهم مشغولون بمنطقة تقع على بعد «أميال» إلى الجنوب.

كنت وهيسلوب قد عقدنا اتفاقاً منذ زمن طويل بأنه إذا صدف أن وجد أحدنا الطفرة أولاً، أو علم هويتها من مصدر آخر، فإننا لن نخبر أحدنا الآخر عن هويتها بدون استئذان الآخر. لأنه لو كان المخبِر عنها قد استخلصها بنفسه، فإن ذلك قد يشكك في مصداقية ما وجده بنفسه. ولكنني لم أكن أتخيل بأنه لو وجد أحدنا الجينة فإنه سيخفيها بالكلية عن الآخر حتى وقت تقديم المقالة. كان من الممكن ذكر الفتح دون إعطاء معلومات عن هويتها.

مباشرة بعد المحادثة الأخيرة، اتصلت بهيسلوب لتأكيد الخبر. لم يؤكد ولم ينكر أنه حصل على الجينة، ولكنه امتنع عن بعض الإجابة بشكل كان مثل التأكيد.

كانت المحادثتان قد تمتا في مكتبي أنا وويلما، وبعد أن أغلقت السماعة وقفت مختلط المشاعر. من ناحية، كنت مستاء جداً، لأن الجينة فاتتنا بأضيق هامش. ومن ناحية أخرى، كان لدي شعور بالارتياح. انتهى أخيراً البحث الطويل؛ وضعت قطعة هامة أخرى في مكانها ويمكننا أن نطرق شيئاً جديداً، شيئاً أقرب للصورة الكاملة لما يسبب ألزهايمر. وكما أخبرت أحد الصحفيين حديثاً عن السباق على الصبغي 14 بأنني «لم أعد أطيق انتظار نهايته، أريد أن أعود لأستمتع بالعلم».

مع الوقت اندمج السباق بشيء أكبر بكثير. لا يحصل الباحثون على السعادة التي يحس بها الطبيب بمساعدة الناس يومياً. إن ما نحصل عليه، على الأمد الطويل، هو سعادة معرفة أنه من خلال فتوحاتنا التي تحصل من آن لآخر، والأغلب من خلال عمل الحقل العلمي المتضافر، يمكننا أن نؤثر على البشرية بشكل إيجابي إلى الأبد، وتلك منحة إلهية كبيرة، بل كبيرة جداً. في حالة جينة الصبغي 14، والتي تعرف اليوم باسم البريسيلين 1، أظهر تقدم الحقل العلمي للأمام، كما سنرى، جينة يسبب الكثير من طفراتها داء ألزهايمر الباكر في أكثر من ربع مليون شخص. مثل جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، قد توضح الجينة الجديدة الكثير عن آليات المرض الخفية في كل الأربعة عشر مليوناً من الأشخاص الذين يفقدهم المرض حياتهم.

كان الوقت متأخراً بعد ظهر يوم الجمعة، وبينما ذهبت

إلى مكتب إدارة مختبرنا المجاور، كنت أستطيع أن أخمن من أصوات الكلام والضحك بأن الفنيين والباحثين قد اجتمعوا للابتهاج والتسلية كما كنا كثيراً نفعل في نهاية الأسبوع. كان علي إخبارهم وإخبار ويلما واسكو، ذراعي الأيمن، أن السباق قد انتهى. انزعجوا هم أيضاً في البداية - ثم ارتاحوا - ومع مرور الوقت، كانوا أكثر فأكثر فخراً بأن يكونوا جزءاً من الجهد المبذول.

محت أعراض فران الإنكار الذي كان يفصلها هي وأخوتها عن مرض أمهم. فجعوا وكأن وفاة أخرى قد حصلت في العائلة. بالنسبة للصغار، كان وكأنهم يفقدون أماً أخرى، حيث أن فران كانت قد تولت تربيتهم عندما كانت جوليا مريضة جداً. بدأت لعبة انتظار فظيعة مثبطة للهمم. من بينهم سيكون عليه الدور المقبل؟ كانوا يتساءلون عن الأشياء الصغيرة التي نسوها عندما يكون كل منهم لوحده؛ وكانوا يراقبون أحدهم الآخر عندما يكونون معاً، محاولين أن يزيلوا الشكوك التي يثيرها كل غرض لم يوضع في مكانه، وكل كلمة غير مفهومة، وكل نظرة شاردة. طلب بعضهم مساعدة استشارية ومساعدة المجموعات الداعمة المتوفرة. بدأوا بتناول الفيتامينات آ وب وسي وي، ومضادات الالتهاب والأعشاب الخضراء المزرقة والجنكغو وإكليل الجبل - كل شيء سمعوا أنه قد يوقف مسيرة المرض. بكى مالكوم كثيراً، وصلى كثيراً. «يارب، انظر لي برحمتك اليوم وغدا».

- 10 -

المنبت الثاني والأربعون

ماذا يرعب غير تصميم الظلام؟
إذا انحصر التصميم في أصغر المسام.

- روبرت فروست، «تصميم»

في صباح يوم من أيام حزيران/ يونيو سنة 1995، بدأت ويلما واسكو، بعد أن شربت كوباً من قهوة وحدة الوراثيات العصبية السيئة جداً، تطبع الحروف التي توافق تسلسل الـ 467 حمضاً أمينياً للبروتين اللئيم الذي تصنعه الجينة التي التقطها بيتر هيسلوب على الصبغي 14. كانت متلهفة الفضول. هل سيساعد أي من التسلسلات المشابهة في بنك الجينات بشرح عمل البروتين الطبيعي في البشر؟ أو كيف، إذا أصيب بشذوذ، يسبب داء ألزهايمر الباكر؟ حتى لو وجد بروتين مشابه في الخلد أو في الأميبيا فإن ذلك قد يكتب مجلدات عن البروتين البشري. وكان السؤال الملح جداً هو هل يمكن أن تلقي المماثلات في

بنك الجينات في النهاية الضوء على الكيفية التي تتفاعل فيها هذه الجينة المكتشفة حديثاً وبروتينها مع جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لتشكل النشواني ـ بيتا واللويحات النشوانية؟

كنا قد سافرنا أنا وواسكو في الأسبوع السابق إلى جامعة تورنتو لنتشاور مع هيسلوب حول موجوداته عن الجينة. كان يمكنك أن تشعر بالتوتر المحموم في مركز الأبحاث في الأمراض العصبية التنكسية الذي كان يديره. كان الناس الذين يمشون حولنا مشغولين جداً، وكان يبدو وكأنهم تحت تأثير التنويم المغناطيسي. يذكر روبن شيرنغتون، عالم الوراثيات الجزيئية واليد اليمنى لبيتر هيسلوب في المشروع، والذي يعمل الآن في شركة أكسيز للدوائيات، بأن «الأمر تطلب حوالي ستة أشهر لإكمال العمل، من معرفة أننا قد حصلنا على الجينة حتى الحصول على شيء يمكن نشره. كان بيتر متفرغاً بالكلية، ومركزاً جداً. عمل لعدة أشهر سبعة أيام في الأسبوع. لم تكن تستطيع أن ترافقه في رحلة الصيد. كان يريد أن يكون أول شخص يحصل على نسيلة الجينة أكثر مما كان يريد أي شخص آخر. كان ذلك ذروة سنين من البحث. كما هو الأمر بالنسبة لرودي».

حتى بعد أن اصطاد فريق تورنتو الجينة المصابة بالطفرة ـ والتي شوهدت أول ما شوهدت في عائلة مشفى ماساتشوسيتس العام الكندية ـ بقي التخوف من أنها قد تظهر في الأشخاص الأصحاء، مما كان سيلغي جينتهم المشبوهة. وصف هيسلوب

الحال لمجلة أخبار الولايات المتحدة وتقارير العالم «كنا في كل مرة نتوقع أن [الجينة] ستذبل من طرفيها وتتلاشى، لكنها لم تفعل ذلك».

منذ لحظة الانطلاق أطلقنا على الجينة الجديدة على الصبغي 14 اسم «بريسينيلين» بسبب ارتباطها بداء ألزهايمر بادئ البكر قبل الهرم، من الإنكليزية بريسينايل أي قبل الهرم. في البداية اكتشف هيسلر والعاملون معه خمس طفرات بريسينيلين في عائلات ألزهايمر الستة التي فحصوها. ظهر فيما بعد أن الجينة تتلاطمها شذوذات كثيرة تسبب الداء المبكر. حسب حسابات اليوم، حددت أكثر من ثمانين طفرة في أكثر من مئة عائلة ذات أصول عرقية مختلفة، كشف عن الكثير منها في مختبري. لم تفسر جينة البريسينيلين المعيبة المرض في عائلات مشفى ماساتشوسيتس العام الأربعة التي كنا نعمل عليها أنا وهيسلوب فحسب، بل ظهر أنها تسبب المشكلة أيضاً في عائلة كولومبية جمعها عبر السنين كينيث كوسيك، وهو عالم أحياء خلوية من كلية طب هارفارد يعمل في مشفى برغهام والنساء. تعد هذه العائلة تعيسة الحظ حتى اليوم أكبر عائلة مصابة بداء ألزهايمر باكر البدء في السجلات، حيث يبلغ عدد أعضائها القدماء والمعاصرين، المصابين وغير المصابين ما يقارب 4000. يذكر كوسيك أنه عندما لاحق هؤلاء الأقرباء في البداية في القرى المنتشرة في أزجاء منطقة أنتيوكيا فقد «كانوا يدركون تماماً أن ما يعانون منه مرضاً وليس هرماً. كانوا يسمونه بوبو ـ الغبي

بالإسبانية. كان البعض منهم يؤمن كثيراً بالخرافات؛ كانوا يعتقدون بأنه من الممكن أنهم يصابون بالمرض عندما يلمسون أشجار معينة، ولكنهم لم يكونوا ليعلموا أية شجرة».

كان الأمر طوال الوقت يتعلق بشجرة ـ شجرة عائلتهم. كانت تشبه كثيراً العائلة الفنزويلية الكبيرة المصابة بداء هنتنغتون، حيث أن فروعها كانت تنتشر بشكل مدهش بسبب ميل الكثير من عائلات أمريكا اللاتينية لإنجاب عدد كبير من الأولاد.

بسبب دورنا المتعاون وشمولنا ككاتبين مشاركين في تقرير هيسلوب القادم، أعطانا هيسلوب أنا وواسكو تسلسل الجينة بحيث نتقدم في فحصها، مع الاتفاق الواضح بأن نبقيها طي الكتمان إلى أن تظهر المقالة عن الجينة الجديدة بعد عدة أسابيع في مجلة الطبيعة. كما أخبرنا هيسلوب وكما سيظهر في مقالته، فإن مجموعته شاهدت بالفعل بروتيناً يشبه بروتين البريسينيلين في بنك الجينات. كانت تنتمي إلى الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، وهي دودة أقذار صغيرة، وكانت تلعب دوراً في نقل البروتينات الأخرى الضرورية لتشكيل، من بين جميع الأشياء، نطف الدودة. وكما قال دينيس سيلكوي للصحافة، «يجب أن يعترف المرء بأننا لم نكن نتوقع ذلك» ـ بروتين دودة يتعلق بنطفها والذي يشبه بنيوياً بروتيناً بشرياً، عندما يصاب بطفرة، يسبب مرضاً في الدماغ!

قررت واسكو أن تستعمل الجينة الجديدة لتقوم ببحثها

الخاص في بنك الجينات عسى أن تكون جينة أخرى تشبه البريسينيلين أو بروتينها قد مرت دون اكتشاف. تذكر واسكو «بأنني كنت أدمدم، عندما تنسخ سلسلة طويلة، فمن السهل أن تفقد موقعك، ولتوفير الوقت، أردت من رودي أن يقرأ الحروف بصوت عال بينما كنت أطبعها». ولكن لأنني انشغلت بالمكالمات الهاتفية لم أستطع أن أساعدها. حالما سمع الزملاء بإشاعات انقلاب هيسلوب لم يكد يكف الهاتف عن الرنين. كيف أخفق مختبرنا في اكتشاف طفرة الصبغي 14 عندما كنا نجلس عملياً فوقها؟ لم يكن لدي أي عذر، لكنني لن أضع أبداً بعد اليوم كل بيض المختبر في سلة واحدة. لو أننا لم ننخدع بمرشحنا من البروتياز، فلربما نظرنا بشكل أدق للجينات المجاورة والتقطنا المجرم الحقيقي. كان المتصلون شغوفين خاصة بمعرفة ما إذا كان لدي أي معلومات عن جينة هيسلوب. نظراً لالتزامي بالمواثيق، لم أستطع أن أساعدهم.

لذلك مضت واسكو على انفراد، ليس لها صاحب سوى فنجان القهوة السيئة التي تشربها. (كان جيم غوسيلا قد قرأ في مكان ما أن المواد الكيميائية الطبيعية في القهوة توجد أيضاً في بخاخ الظربان كريه الرائحة. كانت قهوة الوحدة في ذلك اليوم مذكراً قاسياً بذلك.) في منتصف النهار، بعدما أنهت مهمتها أخيراً، أدخلت تسلسل الحموض الأمينية لبروتين البريسينيلين في بنك الجينات وسرعان ما ظهر على شاشة الكومبيوتر ليس فقط مماثله في الديدان، بل قطعة من بروتين بشري غير محدد

أيضاً. كانت تحمل تشابهاً بثمانين في المئة مع بروتين ألزهايمر الجديد المكتشف، لذلك لا ينكر أنها كانت مثيرة للاهتمام. لم يذكر لي هيسلوب هذا التسلسل، مما بدا غريباً بعض الشيء. الأغرب من ذلك أنه لن يظهر في مقالته المقبلة في مجلة الطبيعة.

كان قد صدف أن وجد جيمس سيكيلا من مركز العلوم الصحية في جامعة كولورادو هذه القطعة البروتينية سنة 1993. لم يكن يعرف مكانها في المجين. تعرف هذه القطع اليتيمة غير المحددة من الجينات بمزقات التسلسل المعبرة. كان سيكيلا وكذلك كريغ فينتر من المؤسسة القومية للهرم أول من قدمها لبنك الجينات، والذي هو مليء بأمثالها اليوم.

تقول واسكو بأنه «في اللحظة التي رأيته فيها علمت أنه بروتين ينتمي إلى جينة شقيقة للبريسينيلين» ومن المحتمل جداً أنه بروتين يترافق مع جينة ألزهايمر أخرى! «في نفس اللحظة خطر شيء خاطف في ذهني ـ لربما كانت جينة فولغا الألمانية».

كان العيب الجيني المسؤول عن ألزهايمر باكر البدء في عدد صغير من عائلات فولغا الألمانية يمتنع على جيري شيلينبيرغ وأعضاء فريقه في جامعة واشنطن لحوالي عقد من الزمن. سميت تلك المجموعة السكانية بذلك لأنها رغم أنها كانت في الأصل من ألمانيا، فإنها تلقت دعوة كريمة من

إمبراطورة روسيا، كاثرين العظيمة المولودة في ألمانيا، التي دعتهم للاستقرار في تلك السهول الخصبة التي تحيط بنهر الفولغا في روسيا. مع مرور الوقت، هاجر الكثير منهم إلى الولايات المتحدة. كان توم بيرد المتعاون مع شيلينبيرغ قد جمع تسعاً من هذه العائلات، والتي كل منها معرض بشكل واضح لألزهايمر كما يرى من شجرة النسب، لكن هوية جينتهم المصابة بالطفرة أصبحت محيرة أكثر فأكثر. كانت جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا لديهم نظيفة. لا توجد أي طفرات لألزهايمر هناك. وحتى قبل أن تعزل جينة الصبغي 14، كانت جيناته قد استبعدت بسبب غياب أي ارتباط بالصبغي 14.

أرتني واسكو مزقة التسلسل المعبِرة من بنك الجينات، وقفز دماغي بشكل مماثل لألمان الفولغا. كان أولئك هم الأقارب الوحيدون بالعدد الكبير المصابون بألزهايمر والذين لم توجد لديهم طفرة. كان شيلينبيرغ قد أفضى لي بأن مجموعته في سياتل لاحقت أخيراً عيب ألمان الفولغا إلى صبغي: الصبغي 1. حتى أنه قدم تقرير الارتباط الذي وجدته مجموعته إلى مجلة العلوم. مع ذلك، فإن الصبغي 1 من حيث أنه أطول صبغي بشري، فإن الأمر قد يستغرق أشهراً، أو حتى سنوات، قبل أن يستطيع مختبره أن يعرف أياً من الألوف من جيناتها هو المشوه. وها هنا، على شاشة الكومبيوتر، قد تكون الجينة ذاتها بارزة أمام أعيننا.

كان عندنا في مشفى ماساتشوستس العام دماغاً من ألمان

الفولغا في المثلجة أرسله لنا بيرد منذ زمن طويل. باستعمال ذلك النسيج، كان بإمكاننا أن ننطلق لوحدنا لعزل كامل الجينة المشابهة للبريسينيلين التي وجدتها واسكو وبالتالي أن نكتشف ما إذا كانت الجواب لألمان الفولغا. لكنني لم أشأ أن أحفر تحت زميل لي يلاحق عيب د.ن.أ ألمان الفولغا لفترة طويلة. إذا كان شيلينبيرغ قد حدد الصبغي الصحيح، وأمسكنا نحن فعلاً بالجينة الصحيحة، فإن التشارك كان أفضل طريقة ملائمة ومهنية لجمع واحد مع واحد ليساوي إثنين.

اتصلت بشيلينبيرغ، وبشرته بالأخبار: لدينا مرشح رائع لعائلاته، ويجب على مختبرينا أن يبحثا في موضوع التعاون الرسمي. لكنني لم أستطع أن أفشي سر هوية جينة بنك الجينات؛ كان من الواضح جداً كم تشابه جينة هيسلوب المعزولة البريسينيلين، والتي كان يجب أن أبقى صامتاً بشأنها إلى أن تنشر مقالة هيسلوب. كان يمكن لمخبرنا في الوقت الحالي أن يصطاد الجينة من بنك الجينات، وبمقارنتها مع النمط الطبيعي لعينة ألمان الفولغا في مجمدتنا، يمكننا أن نبدأ بالبحث عن الطفرة. ويمكننا على الأقل أن نرسل لشيلينبيرغ فتيلات من د.ن.أ الجينة الغريبة (دون أن نعطي معلومات تسلسل أسسها) بحيث يستطيع أن يبحث ليرى ما إذا كانت الجينة تقع بالفعل على الصبغي 1. وافق شيلينبيرغ على المشاركة، ولكنه بدا حذراً بعض الشيء. كان متمرساً بدرجة تكفي لأن لا يبتهج فوراً قبل أن يحصل على الدليل بين يديه. يذكر شيلينبيرغ بأنه

«كان يحس بأن الفرص ضئيلة ولكنها تستحق المتابعة».

خلال الأيام القليلة التالية صممت دونا رومانو زوجاً من الفتيلات يتوافق مع قطعة مزقة التسلسل المعبرة من بنك الجينات وعزلت جينتها، وباستعمال نفس الزوج من الفتيلات، قام وارين بيتنغيل، وهو فني رفيع آخر في مختبري، بالبحث عن الطفرات فقط في قطعة مزقة التسلسل المعبرة من الجينة. كان الغالب أننا سنحتاج إلى مجموعات من الفتيلات تمتد على طول الجينة قبل أن نحصل على الطفرة. تكلم معي شيلينبيرغ مرة أخرى. استبدل الحذر بتعجل دافئ في صوته. كانت المسابر التي أرسلت له تؤكد أن مرشح ألزهايمر الجديد لا يقع على الصبغي 1 فحسب، بل إنه يقع تماماً ضمن المنطقة التي كان فريقه قد ضيق النطاق عليها.

في 29 حزيران/ يونيو سنة 1995، ظهر اكتشاف بيتر هيسلوب لجينة الصبغي 14 في مجلة الطبيعة محاطاً بالجعجعة والتبويق. ذكرت مجلة أخبار الولايات المتحدة وتقارير العالم أن «مقالة الطبيعة أنهت أحد أقسى منافسات العقد في العلوم الطبية الحيوية» وذلك في مقالة مطولة عن سباق الصبغي 14 تصف وراثيات ألزهايمر على أنها «أحد أكثر مجالات البحث وحشية». كان تعليقهم صحيحاً تماماً. ما بال حقلنا؟ هل كانت الأنا فينا كبيرة جداً بسبب المرض المريع الكبير الذي كنا نواجهه؟ هل كان الأمر يتعلق بالمزايا المهنية والمالية التي تتحقق باختراق أسوار ألزهايمر؟ ربما الأمران معاً، أو حتى أكثر من ذلك. ذلك أن

القدر قد جمع أكثر من شخصية معينة ذات طابع متوتر.

وكما قيم لي جون هاردي الحقل مرة من المرات في إحدى رسائله الإلكترونية «فإنه مزيج من المثالية والأنانية، والسخاء والطمع، واللهو والغضب، والجنس والمخدرات وموسيقى الروك والرول». إن الطريقة الأقل حدة في النظر إلى الحقل هي أن شرر الصراع الحار، وهو يصفع ظهورنا، يجعلنا ننطلق للأمام بأسرع ما يمكن أن ننطلق.

كان الفتح الجيني على الصبغي 14 ضخماً إلى حد أن جريدة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم، على نسق التغطية الإخبارية الأضيق لهيئة الإذاعة الأمريكية، أعلنت القصة قبل نشر المقالة الرسمي في مجلة الطبيعة بيوم كامل، متخطية بذلك فترة الحصار التي تطلبها بعض المجلات العلمية من الصحفيين بحيث تصل محتويات المجلة إلى المشتركين قبل أن تذيع وسائل الإعلان الأخبار الأساسية إلى بقية العالم. لم يرق ذلك لمجلة الطبيعة. وأعلنت بعد أسبوع أنها ستحذف جريدة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم من قائمة صحفها.

شاهدت مقالة الولايات المتحدة الأمريكية اليوم بينما كنت أجلس في غرفة الانتظار في المنتجع المائي في كاليستوغا. حيث أنني كنت قد تلقيت جائزة بيو الأكاديمية، وصلت إلى كاليفورنيا لحضور اجتماع بيو التنظيمي، وحيث أنني كنت لا أزال مضطرباً لأنني خسرت سباق الصبغي 14 بمثل ذلك

الهامش الضيق، فقد أخذت يوماً إضافياً لأتجول في مصانع شراب وادي نابا ولأخضع لمعالجة شاملة ـ البخار، حمام الطين، الجاكوزي، المساج السويدي، الأمر كله ـ آملاً أن يعيد ذلك لي روحي. إن زيارة المنتجع المائي تصنع المعجزات، ولكن في اليوم التالي أصيبت رباطة جأشي من جديد، تقريباً بالمعنى الحرفي للكلمة. خرجت من مطعم في الحي الصيني في سان فرانسيسكو، وكانت الفرقعات النارية تنفجر من حولي بسلسلة طلقات قصيرة. عندما سقط أحد المشاة على بعد أقدام قليلة مني، وقد تلون أسفل قميصه القطني بالدماء، حاولت أن أساعده، بينما كنت أرى الكثير من المشاة الآخرين وقد انبطحوا ليحموا أنفسهم قد أصيبوا بالرصاصات المرتدة عن الرصيف. أصابت الطلقات الطائشة التي كانت تتبادلها عصابتان من عصابات الشوارع سبعة مارين بجروح خطيرة. لم أنج إلا بلطف القدر. استدعيت بعد سنتين كشاهد عيان في القضية. إن ما توصلت إليه هو أن حياتي قد نسجت بالتأكيد على ذلك المنوال. يبدو وكأن عندي حاسة سادسة تدخلني في المشاكل ومن ثم أجد نفسي باستمرار أتحسس طريقي في حقل ألغام.

حالما ظهر تسلسل جينة البريسينيلين في الطباعة، استخدمه شيلينبيرغ والعاملون معه للحصول على مماثلاته من مزقات التسلسل المعبِرة من بنك الجينات، مثلما فعل فريقنا في بوسطن. كانت بدأت شركة داروين للجزيئات المتعاونة معهم عندئذ بتحديد تسلسل كامل جينة مزقة التسلسل المعبِرة. كانت داروين ـ

وهي شركة تكنولوجيات حيوية في شمال سياتل وقعت وثيقة برنامج اكتشاف جينات مع مختبرات شيلينبيرغ ـ قد تأسست حديثاً بدعم من صاحبي مايكروسوفت بيل غيت وبول ألن. من المؤكد أن تفسير العلم لد د.ن.أ لم يكن ليحصل بتلك السرعة لولا حقيقة أن الرمز الرقمي الثنائي، وقدرته على معالجة وخزن الكم الهائل من المعطيات كانت تساعد على فهم رمز الـ د.ن.أ الرباعي للأسس ـ الأدنين، التيمين، السيتوزين، الغوانين.

عندما تحدثنا أنا وشيلينبيرغ مرة أخرى في الرابع من تموز/يوليو، وكان يوم الإثنين ويوم عطلة، كان شيلينبيرغ يبدو مستعجلاً جداً وحذراً جداً. كان هناك شيء ما يحصل بالتأكيد. سألت ما إذا كانت شركة داروين قد أنهت تحديد أسس الجينة المشبوهة بأنها جينة عائلات الفولغا الألمانية. أجاب بالإيجاب. وسألني: ماذا عنكم؟ أجبته بأننا لا نزال في العملية، لكن بيتنغيل قد حدد تسلسل قطعة مزقة التسلسل المعبِرة الصغيرة في عينتنا من عائلة الفولغا الألمانية. الأكثر من ذلك أن بيتنغيل قد لاحظ شيئاً ما، ولكن بسبب أنني كنت مسافراً في كاليفورنيا فإنه لم تسنح لي الفرصة بأن أنظر في نتائج الصور الشعاعية الذاتية أو دفتر الملاحظات. كان الاثنان في زاوية مكتبي، وبدأت أنظر إليهما، بينما كنت أقول لشيلينبيرغ ببعض الجمود: إذاً، هل وجدوا شيئاً؟ أجاب شيلينبيرغ: ربما. سألته: طفرة؟ أجاب: أظن ذلك.

هنا وصلنا إلى منعطف زلق. إذا أخبرني ما هي الطفرة،

ونظرت في الصور الشعاعية الذاتية وأخبرته بأن بيتنغيل قد وجد نفس الخلل، فإنه سيظن بأنني أعيد عليه معلوماته. في خط عملنا، حتى بين الأصحاب الحميمين، يمكن لأي مقدار من الشك أن يتنامى، وهكذا يمكن للصداقات أن تذوي وتموت. أخبرته بأنه لو أطلعني على موجوداته، وكان بيتنغيل قد وجد الشيء نفسه، فلكي أؤكد أن مختبري قد وجدها بنفسه، فإنني سأرسل له بالبريد السريع نسخة عن معطياتنا الفجة في نفس اليوم. أخبرني شيلينبيرغ بالطفرة على الجينة الجديدة. كانت تبدلاً من أدنين إلى تيامين، وظهرت في سبعة من عائلات ألمان الفولغا التسعة عنده. أفسدت الطفرة البروتين بإدخال إيزوليوسين مكان الأسباراجين. أظهرت معطيات بيتنغيل نفس التبدل في عينتنا الدماغية، وأخبرت شيلينبيرغ بذلك.

في وقت متأخر من ذلك اليوم، بعد عدة مكالمات هاتفية، عثرنا أنا وويلما على مكتب البريد السريع الوحيد الذي يعمل في عطلة الأسبوع وأرسلنا لشيلينبيرغ نسخة من أفلام أدلتنا، بعد ذلك احتفلنا بتقدمنا الأخير بذهابنا إلى حانة الكوكب الصغير في ساحة كوبلي واحتسينا بعض الشراب. لم يكن قد مضى أسبوع على نشر مقالة الصبغي 14، وها قد اعتقلت رابع جينة لألزهايمر. من النادر جداً أن يحصل التقدم العلمي بتلك السرعة.

سميت جينة المرض الباكر البدء الأخيرة هذه باسم بريسينيلين 2. وبأقصى سرعة بدأت وشيلينبيرغ نكتب تقريرنا الرسمي، ولم نعلن عن موجوداتنا إلى أن وصلت إلى النشر.

حيث أن تسلسل البريسينيلين 1 صار معلومات عامة، فإن المجموعات الأخرى تستطيع أن تدخل بنك الجينات، مثلما فعلنا، وتكتشف بسرعة الجينة الشقيقة. كما علمت لاحقاً، فإن الكثير من الفرق الأخرى كانت تقوم بذلك فعلاً. وفي الواقع، اتصل جون هاردي بشيلينبيرغ واقترح عليه تعاوناً في الجهود على الصبغي 1. وحيث أن تقريري أنا وشيلينبيرغ كان في الفرن ـ لم ينته بعد أو ينشر ـ وكان الوقت باكراً جداً لشيلينبيرغ لكي يشارك بموجوداته، غير الموضوع فوراً لأول شيء خطر على باله، مما صدف أن كان سلحفاته في المنزل.

في نفس الوقت اتصلت ببيتر هيسلوب في تورنتو لأخبره ما نتج عن بحثنا في بنك الجينات ـ جينة ألمان الفولغا التي بحث عنها منذ زمن طويل. سألته لماذا لم يفشي في مقالته في الطبيعة سر المماثل البشري في بنك الجينات، والذي كان من المفترض أنه رآه بينما كان يحضر مقالته عن البريسينيلين. سرعان ما اتضح: على الرغم من أن هيسلوب لم يذكر المماثل البشري في مقالته، فإن فريقه كان قد لاحقها، وعزلها، وكان يحضر التقرير حولها.

في الثاني عشر من شهر تموز/يوليو سنة 1995 توفي جورج غلينر، وهو يعلم على الأقل بأن جينة أخرى من جينات ألزهايمر ـ البريسينيلين 1 ـ قد وجدت؛ دليل آخر ذو قيمة ليساعد على فهم «قصة النشواني».

كان قلب غلينر الذي سطمه النشواني قد جعله طريح الفراش في الأشهر الستة الأخيرة، ولكنه لم يقلل من اهتمامه بتقدم الأمور في الحقل، أوبسيرها في مراكز غلينر للعناية اليومية، أو بما يجري في مختبره، حيث كان يعود إليه على كرسيه المتحرك كلما وجد القوة على ذلك. كما أن المرض لم يطفئ مرحه. في يوم من أيام السبت في أواخر حياة غلينر، سأل طبيبه الذي لم يكن متأكداً من مدى إدراك غلينر: «هل تعلم أين أنت؟» أجاب غلينر وعيناه مغلقتان ورأسه يغوص في الوسادة «متاجرنوردستورم». لا تستطيع جوي غلينر أن تكتم ضحكتها وهي تذكر المشهد. «ظن الدكتور بلانشارد أن غلينر قد فقد إدراكه تماماً، لكنه لم يفقده البتة. كنا معاً قد أمضينا الكثير والكثير من أيام السبت في نوردستورم، كان فقط يمزح حول ذلك».

مات غلينر وهو يؤمن بأنه قد وجد المفرزة بيتا، وهو واحد من أنزيمين مسؤولين عن قص ببتيد النشواني - بيتا حراً من بروتينه الأكبر وبالتالي فهو شريك في جريمة تراكم النشواني. بقي منذ سنة 1992 يعمل لكي يصفها ويوثقها أكثر. قال تلك السنة لصحفي من صحيفة منبر اتحاد سان دييغو وهو يعرض عليه إشارة خفيفة على الهلام وهو سعيد بأن يشارك بمعلومات عن جزيء يحس أن معرفة هويته يمكن أن تؤدي إلى دواء لألزهايمر يثبط تشكل النشواني: «ها هي، إذا استطعت أن

تمنع قص النشواني ـ بيتا، يمكنك نظرياً أن تمنع تشكل لييف النشواني». بعد موت غلينر، تابع العاملون في مختبره في محاولة إثبات أن هذا الأنزيم كان الفاعل الحقيقي.

على كل، لقد ترك غلينر وراءه واقعاً ملموساً ـ ببتيد النشواني ـ بيتا. كان ما حققه يدفع عدداً كبيراً من العلماء للأمام، حتى أنه سمي بعد وفاته بالمزماري متعدد الألحان. وكما قال روبرت كاتزمان، الذي ارتقى فوق علاقتهما المتوترة، لصحفي في أواخر سنة 1995، «أشعل غلينر ناراً مضرمة ووضع أساس ثمانين في المئة من أبحاث ألزهايمر الحالية». إضافة إلى عمل غلينر الفذ على المستوى الجزيئي، فقد افتتح غلينر وزوجته سنة 1994 مركزاً ثالثاً للعناية اليومية في منطقة سان دييغو، حيث كان أعيد تسمية مؤسساتهما بمراكز جورج ج. غلينر العائلية لألزهايمر. كما أنهما أسسا مدرسة غلينر للعناية بالخرف، وهي مدرسة مهنية مسجلة ذات برنامج تدريبي لمساعدة الممرضات المتخصصات بالخرف في تعلم العمل على رفاهية المرضى.

لا يوجد حتى اليوم تفسير للكيفية التي أصيب بها غلينر بالداء النشواني. لا يعرف أن أياً من الأمراض في هذا التصنيف معد، ما عدا أمراض البريون. يلاحظ روبرت تيري من جامعة كاليفورنيا في سان دييغو بأنه منذ وفاة غلينر فإنه قد سمع عن باحثين آخرين في النشواني قد توفوا بسبب اعتلال القلب النشواني. هل يمكن لوم عملهم الوثيق مع النشواني؟ يقول

تيري بأن «ليس لدي أية فكرة، ولكن الأمر يستحق البحث فعلاً».

ربما كان غلينر سيدهش، كما دهشنا جميعاً، بأنه مباشرة على أعقاب جينة داء ألزهايمر الباكر البدء الثانية، ظهرت للعيان جينة شقيقة ـ البريسينيلين 2. حمل عدد 18 آب/ أغسطس سنة 1995 من مجلة العلوم كلاً من مقالة جيري شيلينبيرغ عن الارتباط المبدئي بالصبغي 1 إضافة لمقالته المشتركة مع مختبري حول جينة الصبغي المعيبة. كانت المقالة الأخيرة قد قدمت قبل شهر واحد من النشر، ومضت بأسرع ما يمكن أن تمر به مقالة من التقديم إلى النشر. وكما لاحظت ويلما واسكو فإن «الناشرين يريدون أيضاً أن يربحوا». خاصة عندما يتعلق الأمر بوضع جينة مرض مكتشفة في الطباعة.

كان اهتمام العلماء والعامة بجينات المرض، وقد تعزز بالاكتشافات المتسارعة، في ذروته. ربما كانت عواقب كسر العظام قد أدركت إلى حد ما منذ اليوم الذي تأرجح فيه أسلافنا على الشجر (ولم ينجحوا في التمسك بغصن). ولكن وها نحن في نهاية القرن العشرين فقد أصبح واضحاً الآن فقط بشكل كامل ـ أكثر بكثير وكثير مما توضح لجيل آبائنا ـ مدى مساهمة تغير جيناتنا في أعماق نوى الخلايا في الآلاف من الأمراض. ليس فقط بأمراض ألقلب وطيف من السرطانات، ولكن أيضاً في حالات لم يكن يخمن سوى القليل من الناس بأن لها مظهراً

وراثياً. الفصام والاضطرابات النفسية الأخرى، الانطواء الذاتي، أشكال الصرع والصمم، والساد، والربو، وعيوب النطف والبيوض، واضطرابات القراءة، وارتفاع الضغط الدموي، وغيرها. كما ظهر، فإن الفوارق في الجينات يمكن أن تساهم في القلق والحساسية للألم. كم هي واقعية هذه النظرة للآلة العاملة في داخل كل منا.

ركبت جينة البريسينيلين 2 لفترة آنية موجة الأخبار الجديدة. ظهر في مجلة أخبار العلوم «جينة ألزهايمر تقود إلى أخرى». وكتبت لوس أنجلس تايمز «إيجاد جينة ثالثة لداء ألزهايمر الموروث». تبعت مقالة هيسلوب المستقلة عن البريسينيلين 2 بعد أسبوعين في مجلة الطبيعة. وظهرت مقالة ثالثة عن البريسنيلين 2 ـ قدمها مختبر هنتنغتون بوتر في كلية طب هارفارد ـ في مجلة محاضر الأكاديمية القومية للعلوم بعد بضعة أشهر. سابقاً في سنة 1988، عندما كان الحقل يبحث بشكل مسعور عن طفرة على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، كنت قد حضرت اجتماعاً عالمياً في أوساكا حيث كان الكثير من فرسان الجينات البشرية مجتمعين وأمضيت حينئذ الكثير من الوقت أدافع عن فكرة أن بعض أشكال ألزهايمر على الأقل لها أساس وراثي. الآن وقد عزلت أربع جينات تسبب الخرف فيه ـ البروتين الطليعي للنشواني بيتا، والبريسينيلين 1، والبريسينيلين 2، والأبوليبو بروتين ي ـ فإن تلك الأيام قد ولت بالفعل.

تأكد سريعاً بأن البريسينيلين 2 يفسر عدداً محدوداً جداً من حالات ألزهايمر الباكر. على العكس من ذلك، فإن البريسينيلين 1 كانت تسبب الكثير جداً بحيث أنه بعد أن انقشع غبار الاكتشافات الحديثة، بدأ الحقل يدرك كم تقدم في تحديد بذرة المرض الجينية في الأشخاص تحت الستين من العمر. وكما هو الواقع اليوم، فإننا نعتقد أن الطفرات في ثلاثي الجينات ـ جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا، وجينة البريسينيلين 1 وجينة بريسينيلين 2 ـ تفسر حوالي أربعين في المئة من الحالات الباكرة، ولجينة البريسينيلين منها نصيب الأسد. تسبب طفرة البريسينيلين 1 أيضاً أبكر وفيات المرض. في حالات المرض النادرة جداً والشنيعة جداً، يمكن أن يكون الضحايا في العشرينات من عمرهم عندما يصبح الخرف ملحوظاً.

كانت تلك الجينات الثلاث مجرد ذروة الجبل الجليدي المغمور. كان الحقل يدرك ذلك بشكل جيد. تحدد أنها جميعاً تسبب أقل من 2 في المئة من كامل حالات ألزهايمر، في الشباب والكبار. ولكن الكثير منا كان يحمل فكرة أن الطفرات القاسية يمكن أن يكون لها أهمية لا تقدر بثمن في فهم ظهور المرض خطوة بخطوة في أي سن كان. إن أي شخص يولد بواحدة فقط من هذه الطفرات يصاب دائماً بالمرض، وكان هناك انتظام واضح في عدد الأبناء المصابين من جيل إلى جيل، وهاتان الحقيقتان لا توجدان في الداء المتأخر البدء. كان يبدو

أن هذه الإمراضية الخبيثة يمكن أن تقدم بالتأكيد الأدلة حول الشكل المتأخر من المرض.

بالنسبة للنشوانيين، كان هنالك ركوب كبير على البريسينيلينات المكتشفة. توقعنا أن نجد ـ تماشياً مع النظرية النشوانية وفكرة أن النشواني ـ بيتا كان هو شوكة المرض القاتلة ـ بأن بروتينات طفرة البريسينيلين تعمل بتعاون وثيق مع البروتين الطليعي للنشواني بيتا، مما يؤثر في حصيلة البروتين الطليعي للنشواني بيتا من النشواني ـ بيتا في الدماغ. إذا لم يوجد هذا التعاون، فإننا نحن النشوانيين سنكون في النهر المتعرج بدون مجداف. قد تتحطم نظريتنا، ويجب أن نفكر من جديد بطريقة مختلفة تماماً في تورط البريسينيلينات في المرض.

مع ذلك، حتى عندما كنا نبحث عن جينة البريسينيلين 1 على الصبغي 14، وقبل أن تحدد، كان هناك مؤشرات بأن هذه الجينة ـ وحالما شوهدت، أختها جينة البريسينيلين 2 ـ ستقع في أيدينا.

في وقت أبكر سنة 1995، كان ستيف يونكين في كيس ريسيرف الذي اتصل بي وبدينيس سيلكوي وبجيري شيلينبيرغ قد وضع نوعاً ما رهاناً يتعلق بالعائلات التي ربطناها بالصبغي 14. كان يونكين قد أظهر مسبقاً بأن الطفرات على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا أدت إلى زيادة مستويات النشواني

ـ بيتا 42، الشكل الأطول والأفظع تراكماً من قطع النشواني ـ بيتا. كان مثل الكثير منا يفكر بأن طفرات ألزهايمر في الجينات التي لم يعثر عليها بعد تتفاعل بشكل ما مع جينة البروتين الطليعي للنشواني ـ بيتا لتزيد متماثلة النشواني ـ بيتا 42. «إذا زودتني بخط صانعات الليف» ـ خلايا الجلد ـ «من هذه العائلات التي ربطت أفرادها المصابين بالصبغي 14، ولم تخبرني من في كل عائلة مصاب بالمرض أو غير مصاب، أظن أنني أستطيع أن أخبرك بالضبط من هو مصاب أو غير مصاب».

كان منطقه معصوماً. إذا كان النشواني ـ بيتا 42 مركزياً في إمراضية ألزهايمر، فإن خلايا المرضى المأخوذة من أي مكان في الجسم تقريباً، يجب أن تمخض كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42 من الخلايا المأخوذة من أخوتهم الأصحاء. وهذا تماماً ما وجده يونكين في عائلاتنا المربوطة بالصبغي 14: زيادة بمعدل الضعف تقريباً في نسبة النشواني ـ بيتا 42 إلى النشواني ـ بيتا 40 في المرضى مقابل الأصحاء. أعلن يونكين موجوداته المبدئية هذه في أواخر سنة 1995 ونشرت فيما بعد في مجلة طب البيئة.

كان الانطباع يتزايد بأن النشواني ـ بيتا 42 يمكن أن يكون حقاً ببتيداً مستنكراً. عندما يقص من البروتين الطليعي للنشواني بيتا بالمُفرزَين المبهمين، فإنه يتجمع بسرعة على نفسه، ويصبح مدمراً جداً وغير قابل للانحلال، وبتزايد يفسد الأمور بأن يصبح

البذرة التي يرتكس عليها النشواني ـ بيتا 40 والبروتينات الأخرى، مشكلة لويحة متضخمة. كان بعض هذا الكلام افتراضي لكنه قابل للتصديق بشكل كبير. بالنسبة لي كان النشواني ـ بيتا 42 يمثل الشر بشكله المعقد. لقد كنت أجد نفسي دائماً أجسم الجزيئات بشكل أشخاص، لأن ذلك يساعد على التعامل معها وفهم ما يمكن أن ينوون فعله. إنك تأمل عندما تعتبر الببتيد أو الأنزيم على أنه شخص سيء بأن ذلك لن يمنعك من أن تكتشف يوماً ما، بأنه قد يكون في الحقيقة جيداً. كان علي أن أتساءل في مخيلتي ما إذا كان النشواني ـ بيتا بشكل ما جيد وسيء في آن واحد. لا بد أن هناك سبب في أن تبصق الخلايا السليمة بشكل روتيني أشكالاً قابلة للانحلال من هذا الببتيد في كل أنحاء الجسم.

تركنا للآخرين مهمة تأكيد أن جينة البريسينيلين تزيد من مستويات النشواني ـ بيتا 42 في الدماغ، ومضى مختبري بدل ذلك في اكتشاف الصفات الطبيعية اليومية لبروتين البريسينيلين. لا بد أنها في مكان ما من الخلية تتحدث للبروتين الطليعي للنشواني بيتا، إذا كان شكلها الضال ينخس البروتين الطليعي للنشواني بيتا لينتج كمية كبيرة من النشواني ـ بيتا. لتحديد ما إذا كان البروتينان يتفاعلان فعلاً، كانت تجب الإجابة على عدة أسئلة. أي خلية في الجسم تعالج البريسينيلين؟ أين موقعه في الخلية؟ أية مهمات يقوم بها في الحالة الطبيعية؟ لم يكن مختبرنا

هو الوحيد المشغول بهذه الأسئلة. يصف تاي ـ وان كيم وهو عالم أحياء خلوي في مختبري الحالة بأنه «عندما وجدت البريسينيلينات لأول مرة، كان وكأنه قطعة من الحلوى قد سقطت على الأرض وزحفت آلاف النملات مباشرة نحوها».

حصل زملائي في المختبر ويلما واسكو، ودورا كوفاكس، وكيم على معطيات هامة. اكتشفوا أن جينة البريسينيلين محفوظة جداً في جميع العضويات الأعلى من الخمائر والبكتريا تقريباً؛ لم يصادرها التخلق، مما يدل على أهميتها في نجاة العضوية. تستخدم معظم الخلايا البشرية بروتينات جينة البريسينيلين، خاصة العصبونات. ومما يدل على عملها أكثر هو أنها تتحرك داخلة وخارجة من اثنين من المكونات الدقيقة في الخلية، الشبكة البلاسمية الداخلية ومعقد غولجي. كان الحقل جائعاً لأي فتات يدل على المكان الذي قد يلاقي فيه البريسينيلين البروتين الطليعي للنشواني بيتا في الخلية إلى الحد الذي جعل هذه المعلومات البصيرة الهامة التي نشرتها كوفاكس مع واسكو في مجلة طب الطبيعة واحدة من أكثر المقالات استشهاداً بها.

حيث أنني عهدت بالعمل الروتيني لحلقة من الموظفين الماهرين، فقد كنت على طاولة المختبر لوقت أقل، حيث كان وقتي يمضي بدلاً عن ذلك في إدارة المختبر. زادت تلك المسؤوليات سنة 1996 عندما تطور مختبري إلى وحدة الوراثيات والهرم في مشفى ماساتشوستس العام. وحيث أنني سلكت نفس

الطريق الذي سلكه جيم غوسيلا ـ عدم القيام بتمرين بعد الدكتوراه والاتجاه مباشرة من طالب تخرج إلى رئيس مختبر ـ فإنني كنت في ذلك الطريق أشعر بالمزيد من الاحترام للطريقة التي استطاع فيها غوسيلا أن يؤسس مختبراً ثم وحدة. كثيراً ما كنت أمشي عبر الرواق لأحصل على نصيحة أخوية في مشكلة عويصة أو أخرى. صرت أنظر إليه بذلك المنظار ـ أخ كبير لديه دائماً الجواب. كنا أنا والعالمان المتقدمان في المختبر ـ ويلما واسكو وآشلي بوش ـ نحاول أن نصنع مكان عمل يمكنه أن يقوم بالقليل من كل شيء ـ القليل من الوراثيات الجزيئية، القليل من علم الأحياء الخلوي، والقليل من كيمياء البروتينات. أعطانا ذلك فسحة جانبية. كانت المؤسسات التجارية والأكاديمية حولنا تحشو نفسها بآلات تحديد تسلسل الأسس التي يقودها الكومبيوتر والأدوات الآلية الأخرى، وكل آلة منها تكلف سعر سيارة لمبرغيني. لم نكن نستطيع أن نكون ذلك النوع من المختبرات؛ كانت الغرف المزدحمة بآلات سريعة مخرخرة خارج منال المختبر الاعتيادي الذي تحافظ على وجوده أموال المنح. لكننا كنا نستطيع أن نعطي مهمة تحديد التسلسل والمهمات اللاذعة الأخرى لشركة مأجورة بينما نركز على العمل الأرقى والأمتع في إظهار وتحديد صفات الجينات المرشحة.

في وسط تدبير المنح، أو مراجعة تقارير الزملاء أو منحهم الوشيكة، أو إيجاد أفضل صفقة لشراء معدات المختبر، أو

إخماد الحرائق ـ علمية كانت أو شخصية ـ كنت منغمساً مثل أي وقت مضى في اكتشاف أسرار ألزهايمر وأمضيت أقصى ما يمكنني من الوقت في حل القضايا مع أعضاء فريقي. كانت الأدلة التي تنسكب من مئات من المختبرات، وبعضها يوافق بعضه البعض، تجعل كامل الأحجية تبدو ممكنة الحل، حتى مع كونها صارت معقدة جداً.

كانت مداخلتي على العلم ـ في ذلك الوقت والآن ـ هي أن أوازن بين الحدس وبين الفحص الدقيق للمعطيات المنشورة. كان ذلك يتوافق مع ما التقطته من الطاوية وطريقتها المنظمة في الأشياء ومع نمط كيث جاريت المرتجل في عزف البيانو الذي كنت أعمل به عندما يسنح لي الوقت. منذ سني الثانوية انغمست في دراسة عدة أديان خاصة لفهم تفسيرها للعالم الغيبي، الأشياء التي لا يمكننا رؤيتها، وكيف خلقت الأشياء. حسب فهمي، فإن طريقة الطاوية في عدم التدخل في سير حوادث الطبيعة بهدف الوصول إلى الحصيلة النقية هي طريقة للوصول إلى سر الحياة. حاولت تطبيق هذه الاستجابة التحررية على البيانو، محرراً دماغي بحيث تجد أصابعي تتابعاً في العلامات والأنغام الموسيقية خلية عن التفكير. اعتبرت الأمر وكأن الموسيقي تعبر في كياني.

يمكن توسيع هذه المداخلة لتشمل العلم كذلك. عند تقرير مسار العمل، بعد دراسة أكبر عدد ممكن من التقارير،

حاولت أن أثق بأن بالحقيقة اللاواعية في داخلي سوف تظهر وتقود العلم في الطريق الصحيح. أقول اليوم لمن معي في المختبر «حاولوا ألا تتدخلوا بما تفعلونه». قد يبدو ذلك متناقضاً مع ما يعنيه العلم بالأساس - محاولة التدخل المبنية على الفكر. لكن اعتقادي لا يزال هو أنك يجب أن تكون مجرد قناة للحقيقة، وألا تتدخل في مسارها.

منذ وقت ليس ببعيد، سألتنا رينيه روسو أنا و جيري شيلينبيرغ عن إيماننا بالحظ. كنا أنا وإياه في حفلة مسائية في سانتا مونيكا بدعوة من مؤسسة شفاء الانطواء على الذات الآن، والتي كانت روسو تحضرها أيضاً، وصدف أن جلسنا نحن الثلاثة إلى نفس طاولة العشاء. ظهرت علي جميع ملامح الدهشة، أما شيلينبيرغ - الذي هو في الواقع كوالد لا تتعدى اختياراته السينمائية أفلام ديزني - فلم يعلم من هي رينيه روسو أساساً. «هل تعتمدان على الحظ للنجاح العملي في تجاربكما؟» كانت تسأل بجدية وأجاب شيلينبيرغ بأنه «إذا كان كذلك، فهل يعني هذا أنه يجب علي أن أشركه ككاتب مشارك؟ لأنه إن كان يجب علي ذلك، فلا بد أن أفكر في الأمر». ضحكت وقالت إنها ستنظر بعين الاعتبار في جوابه.

ظهر أن فاعلية البريسينيلين خفية جداً. حتى اليوم، لا يزال الكثير من المختبرات مستمراً في الفحص الدقيق عن

المكان الذي يتلاقى فيه هو والبروتين الطليعي للنشواني بيتا في الخلية، وكيف يمكن لهذا اللقاء أن يؤدي بالبروتين الطليعي للنشواني بيتا إلى تحرير كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42. سأريحكم من عناء اللف والدوران العلمي وأقفز مباشرة إلى النظرية الحالية التي تحظى بالشعبية. قد يكون أن البريسينيلين يقود البروتينات الأخرى في أرجاء الخلية، وبذلك فإنه يرافق البروتين الطليعي للنشواني بيتا إما إلى مكان عمله في جدار الخلية الخارجي أو إلى الوحدة الخلوية التي تحطم البروتينات. خلال هذا اللقاء القصير، فإن البريسينيلين قد يضع البروتين الطليعي للنشواني بيتا في موقف يسمح للمفرزة غاما ـ وهي بروتياز ـ أن تقص البروتين الطليعي للنشواني بيتا، محررة النشواني بيتا ومولدة للبروتين النشواني. إذا كانت جينة البريسينيلين مصابة بطفرة، فقد ينتج تحرر كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42 وينشأ الداء النشواني. (يعتقد أن المفرزة بيتا تقص البروتين الطليعي للنشواني بيتا أولاً، ويتبع ذلك قص المفرزة غاما، مما يحرر النشواني بيتا تماماً من البروتين الطليعي للنشواني بيتا).

أكد الكثير من الباحثين نظرية ستيف يونكين بأن جينة البريسينيلين المعيبة تتوافق مع كمية زائدة من النشواني ـ بيتا 42 تأكيداً وثيقاً. جاء أقوى توثيق من الفئران المنقولة الجينات. منذ ظهورها المخيب في أوائل التسعينيات، حدث تقدم في تحضير

هذه الفئران التي يمكن أن تكون نظيراً لإمراضية ألزهايمر. في سنة 1995، قدمت دورا غيمس، وهي عالمة أدوية في مركز أثينا للعلوم العصبية فأراً «هز العالم فعلاً» كما يعلق جون تروجانوفسكي من جامعة بين، محيية بذلك تفاؤل الحقل بأن الفئران يمكن أن تكون مطية مهمة في التجارب الدوائية. «سبب إدخال جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا المعيبة للفأر تجمع اللويحات النشوانية في دماغه. كان ذلك اكتشافاً رائعاً». أخيراً وبعد جهد طويل صار لدينا دليل حي على أن طفرة جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا تؤدي مباشرة إلى زيادة إنتاج النشواني - بيتا وتراكم البروتين النشواني. كلما تقدم الفأر في السن، كلما ازدادت اللويحات في دماغه.

كان فأر أثينا قد صمم بالأصل من قبل العلماء في شركة ت. س. أي. وعلى ما يبدو فإن شركة ت.س. أي لم تدرك المدى الذي يرجف فيه فأرها الأرض، حتى أن شركة إكسيمبلار، وهي فرع من ت. س. أي عرضت النموذج للبيع. بعد أن فحص مركز أثينا للعلوم العصبية الفأر بدقة، ووجد أنه ينتج كميات ضخمة من النشواني بيتا ويحصل لديه في الوقت ذاته إمراضية تشبه ألزهايمر، اشترى إكسيمبلار فوراً.

لكن بدأت التذمرات بالتصاعد. لم تكن أثينا، وهي شركة خاصة، تعطي مجموعات البحث الأخرى سوى الضئيل من فئرانها الثمينة. بدعم من شركة الأدوية العملاقة إيلي ليلي، كان

يبدو أن فأر أثينا/غيمس ضروري جداً لبرنامج الشركة في اختبار الأدوية وأثمن من أن يقدم مجاناً للمنافسين. حيث كنا نعمل بدعم من المنح العامة، فإننا نحن العاملين في العلم الأكاديمي كنا سنلام كثيراً لو أننا لم نعطي الآخرين جميعاً مثل هذا الفأر القيم. في صيف سنة 1996، صار هذا النموذج، الذي يعمل أكثر من خمسين باحث على جعله مثالياً، موضع صدام عنيف بين التفكير التجاري والأكاديمي. يذكر أحد الباحثين بأنه «سمع الناس يهاجمون دورا» لعدم المشاركة في النموذج، «كما لو كانت هي المسؤولة عن ذلك». مع الوقت، صارت أثينا ترسل الفأر للمختبرات الأخرى ـ ولكن فقط الفئران الذكور بدون خصيتين، مما كان يضمن ألا يحصل توالد لذلك الخط.

لم يقف العلماء في المؤسسات الأخرى مكتوفي الأيدي. سرعان ما صممت بنجاح نماذج أخرى لفئران حاملة للويحات.

كان من بينها فأر معرض جداً للنشواني صنعه فريق من جامعة مينيسوتا ترأسه كارين هسياو. كان الفأر يحتوي على جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا مصاباً بالطفرة السويدية. قدمت هسياو الفأر للعلماء العاملين بدون أن يربحوا، على شرط أنه إذا حققت مؤسساتهم أرباحاً من التجارب على الفأر، فإن عليهم أن يدفعوا قسطاً لعيادة مايو، التي أخذت ترخيص الفأر من هسياو ومينيسوتا. الآن وقد قبض على جينات البريسينيلين، ضمت طفراتها على التعاقب وبسرعة في مجين

القوارض. صارت الفئران المنقولة الجينات التي صنعتها الكارينتان ـ كارين هسياو وكارين دف، التي تعمل الآن في مؤسسة ناثان كلاين في نيويورك ـ النموذج المعياري في الصناعة. سماها البعض الـ «ك2». بمصالبة سلالات فئران جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا مع سلالات البريسينيلين، أظهرت فئران ك2 لويحات دماغية نشيطة جداً عندما كان عمر الفأر، ـ الذي يعيش وسطياً حوالي اثنين وعشرين شهراً ـ ثلاث أشهر فقط. وحيث أنها تنتج النشواني بسرعة كبيرة جداً، فقد قصرت هذه الفئران بشكل كبير الزمن اللازم لاختبار الدواء.

على الرغم من التقدم الهائل في الفئران المنقولة الجينات الذي حصل حتى سنة 1996، فإن الحقل لم يحصل بعد على فأر صارخ ـ نموذج كامل من إمراضية ألزهايمر الأفضل بكثير لاختبار الأدوية. لم تظهر الفئران المهندسة علامات على فقد العصبونات المنتشرة المشاهدة في أدمغة البشر. ولم يظهر أي نموذج الكتل المتشابكة الليفية العصبية، على الرغم من أن بروتين التاو ـ بروتين الكتل المتشابكة ـ بدا متبدلاً. وحيث أن الكتل المتشابكة لا ترى إلا نادراً في الحيوانات، فقد يكون دماغ الفأر ببساطة غير قادر على صنعها. وأخيراً، عندما خضعت الفئران المفعمة باللويحات لاختبارات المتاهات المائية والاختبارات الأخرى، فإنها لم تظهرعلامات التدهور العقلي، على الأقل ليس إلى الحد الذي يعتبر مهماً.

مع ذلك، فإن كل نموذج أفضل للفئران كان يقدم دليلاً آخر على النظرية: إن طفرة ألزهايمر باكر البدء تزيد من إنتاج الببتيد النشواني ـ بيتا 42، والذي يشكل البذرة التي يتشكل حولها المزيد من التوضعات النشوانية. على الرغم من أن مستويات النشواني ـ بيتا 42 كانت ضئيلة بالمقارنة مع الأشكال الأقصر من النشواني ـ بيتا، فإن النشواني ـ بيتا 42 كان يبدو خطراً بشكل متزايد: كان أكثر التصاقاً بكثير وأكثر سرعة في التجمع. وكما كتبت في قسم الأخبار والآراء في مجلة طب الطبيعية في بداية سنة 1996: «في دليل المتجول في المجرات لدوغلاس آدمز، كان الجواب على سر الحياة، والكون، وكل شيء هو ببساطة 42». وكذلك كان يبدو الأمر في داء ألزهايمر.

كان يرافق مقالتي في نفس العدد من طب الطبيعة دراسة تورط الببتيد «42» بشكل أكبر. لاحظ الباحثون في كيس ويستيرن ريسيرف أن الجنين المصاب بتناذر داون يحمل الدليل على أن ببتيدات النشواني ـ 42 دفعت إلى تشكل اللويحات بشكل مبكر حتى في الأسبوع الحادي والعشرين من الحياة الجنينية يعتقد الكاتبون بأن النشواني ـ بيتا 42 لا ينتج بشكل زائد فحسب من قبل الخلايا، بل إن الدماغ يفشل أيضاً في التخلص منه. كانت تلك الملاحظة محكاً لتصيد جينات أخرى حتى، خاصة تلك التي لها علاقة بحصول المرض المتأخر.

من فران: «في البداية لم أكن أعرف ما يحصل لي، مع أنني كنت أشك في الأمر. الأمر ليس كالنسيان؛ إنه مختلف. الفكرة تذهب هكذا؛ الفكرة ليست موجودة. قد تعود إن ذكّرني شخص ما، ولكن ليس بالضرورة... عندما كنت أترعرع، اكتشفت حبي للنجارة وكان معي دائماً مفك براغي أو مطرقة في يد أو أخرى ـ كنت بارعة إلى حد كبير بكلتا اليدين. كنت أستطيع أن أرمي الكرة بيد وأفعل الشيء نفسه باليد الأخرى. ولكن منذ المرض، لم أعد بارعة... تراجعت من قراءة الروايات، إلى مجلة الرياضة المصورة، إلى مجلة الناس، أما الآن فقد توقفت بالكلية عن القراءة. أحاول ألا أبقى محبطة بالكلية؛ وإلا فلن تعود عندي فرصة للضحك والمحبة. أكثر ما يؤلمني هو خوفي على أولادي وزوجي. لا أريدهم أن يشعروا بذلك الألم الذي يقلب الحياة رأساً على عقب. أكره فكرة أن أولادي سيمرون بهذا المرض الشنيع. ومن ستكون جدة أحفادي؟».

- 11 -

فك عقد السلسلة

إن المنحى الذي يرتفع بسرعة ليس سلساً

بكمنستر فولر "المدينة الفاضلة أم العفو»

اندفع العلم نحو الأمام. أدت مشاهدة جينتي الداء الباكر البدء ـ البريسينيلينات ـ إلى التفكير في احتمال أنه ربما، مجرد ربما، قد تكون بعض الطفرات الأخرى المعينة سبباً في داء ألزهايمر المتأخر، النمط الذي يلقي بعدد كبير من الناس المتقدمين في العمر في مجاهل التشوش المميت، إن من نجت سفينته من رياح الحياة بحلوها ومرها يستحق نهاية أكثر توقيراً.

إن حصارفريق ديوك لجينة الأبو ليبوبروتين ي، وهي الجينة الوحيدة التي وجد لها علاقة بهذا النمط من المرض، بعث للحياة مأزق الجينات التي تعمل في مرحلة متأخرة. كم عدد هذه الجينات؟ على أي صبغي تجلس؟ مع أهمية التوافق

بين جينة الأبوليبوبروتين ي4 والإصابة المتأخرة بالمرض، فإن الأشخاص الذين لديهم ذلك النمط لا يصابون بالضرورة بالمرض، بينما يصاب الكثير ممن ليس لديهم النمط. انتعشت نظرية أنه تنتشر في المجموعة السكانية الكثير أو حتى العشرات من الجينات التي تؤهب لألزهايمر. تعمل كل منها لوحدها أو تساهم في هجوم المرض العام. يشك بأن الأمراض الجينية الأخرى التي تحصل في وقت متأخر من العمر تنشأ بشكل مماثل من عدم انتظام جينات متعددة. تصورت في ذهني أن هناك أنماطاً جينية تضرب بقسوة وأخرى أضعف. كان يبدو أن تعدد أشكالها كان شائع الحصول في المجين البشري بعدد الأشخاص الذين يعانون من تأثيرها.

كانت الدراسات الجينية والوبائية التي تدل على وجود ميل وراثي في قسم كبير من حالات البدء المتأخر تتجمع منذ فترة من الوقت. لكن المبدأ الذي يصر على أن داء ألزهايمر المتأخر سببه الشدة البيئية و/أو الهرم كان منغرساً إلى حد أن الكثير من الحالات المتأخرة يمكن في الواقع أن تربط بوراثة متعددة الأشكال بدأت تتلقى اهتماماً أوسع فقط منذ بداية التسعينيات. في شباط سنة 1991، أشارت مجلة نيويورك تايمز إلى ذلك على أنه «تحول مفاجئ» في الفهم.

لكن بالنسبة لأولئك الذين كانوا يجمعون بعناية شديدة الأدلة عبر عقد من الزمن لم يكن الأمر بتلك الغرابة. يقول

جون بريتنير، وهو طبيب أمراض نفسية ورئيس قسم الصحة العقلية في جامعة جون هوبكنز، بأنه «منذ بداية الثمانينيات، أظهر عملي وعمل باحثين آخرين بأن الأشخاص الذين كان لديهم قريب حميم مصاب إما بداء ألزهايمر الباكر أو المتأخر، كان خطر الإصابة عندهم أكبر بثلاثة إلى أربعة أضعاف، كان واضحاً أنه حتى داء ألزهايمر المتأخر يسري في عائلات معينة. ولكن حتى في نهاية الثمانينيات استبعد بعض العلماء البارزين هذه الفكرة بقولهم بعبارة شاملة أن 5 إلى 10 في المئة فقط من داء ألزهايمر موروثة».

ضمن المدرسة القديمة، كان المعيار الأساسي للمرض الوراثي هو إصابة ثلاثة أو أكثر من الأقرباء الوثيقين بالمرض. لم يكن هذا النموذج العائلي القوي، والذي يوجد عادة بوضوح في العائلات المصابة بالحالات الأبكر من ألزهايمر، ملاحظاً بأي شكل في العائلات التي ظهرت فيها الحالات المتأخرة بشكل خفي، مما حدا ببعض الباحثين لأن يتمسك بموقفه بأن لا علاقة للمرض الذي يحصل في عمر متأخر بالوراثة.

لكن أظهرت الدراسات على التوائم المتقدمين في العمر في التسعينيات من القرن الماضي دور الوراثة الملحوظ في المرض الذي يهاجم في عمر متأخر. كان كثيراً ما يصاب التوأم كلاهما، مما يدل على أنه يجب أن يكون هناك دور للجينات. اقترحت دراستان كبيرتان ـ واحدة من السويد و الأخرى من

النرويج ـ أن ثلثي إلى ثلاثة أرباع قابلية إصابة المجموعة السكانية بألزهايمر يمكن أن يلاحق في أصوله إلى الجينات. الأمر الغريب حول آلية البدء المتأخر كانت أنه رغم تفسيرها لعدد كبير من الحالات، فإنها ضمن العائلة الواحدة كانت تفتقر إلى تكرر الحدوث الذي يشاهد في حالات البدء الباكر، إضافة إلى أنها كانت تحمل منعطفاً بيئياً. لاحظ بريتنير وباحثون آخرون لدى فحصهم للتوائم الحقيقية أن المرض يمكن أن يظهر في أحد التوأمين بعد أن يظهر الآخر الأعراض بعقد من الزمن أو أكثر. يبدو أن هناك أشياء في محيطنا يمكنها أن تعجل أو تؤخر آلية المرض الوراثية. يقول بريتنير أن «معظم ما نعرفه عن تأثير البئية هو أنه يبدو أنها تعدل خطر التأهب الوراثي الكامن».

تعطي وراثيات السرطان خطاً موازياً قيماً. يوجد هنا أيضاً شك بأن العدد الهائل من الحالات المنفردة غير المحلولة ترتبط بجينات متعددة مهيأة يمكن أن تتأثر بعوامل خارجية.

أظهرت الوراثيات، هنا أيضاً، أن نسبة قليلة نسبياً ـ ما يقارب 5 في المئة ـ تتسبب فقط ومباشرة عن عيب جيني وحيد في عمر باكر.

تقرر بعد فترة وجيزة أن البريسينيلين ليس له تأثير على حصول ألزهايمر بعد عمر الستين. حان الوقت للحقل العلمي أن يمضي أعمق في مجاهل الداء متأخر البدء، وحصل تبدل

جوهري في خطط العمل. من الواضح أن هناك عائلات بقي نموذج إصابتها باكرة البدء غير مفسر ـ خاصة في معدل الخمسين إلى الستين من العمر ـ ولكن بشكل عام كانت حقبة البحث عن جينات الداء باكر البدء على وشك الانتهاء.

عوضاً عن ذلك بدأ الكثير من المختبرات يجري نحو هدفين مختلفين، أصبح كل منها موضع تركيز في وحدتي في مشفى ماساتشوستس العام. كان الأول هو ببساطة الفهم الأعمق لآلية عمل طفرات المرض باكر البدء وسلسلة الإمراضية التي تبدأها الجينات. يمكن لمعرفة المشاكل التي تتضمنها آلية المرض باكر البدء أن توجه تصميم أدوية لكل من شكلي المرض. وكان الهدف الثاني هو محاولة تحديد الجينات الأخرى التي تزيد في خطورة الإصابة بالمرض متأخر البدء بالإضافة إلى جينة الأبوليبوبروتين ي. تلاحظ ديبورا بلاكر، وهي طبيبة نفسية في مشفى ماساتشوستس العام وكلية طب هارفارد بأن «الشذوذات الجينية الأكثر وضوحاً ـ الجواهر الكبيرة المتعلقة بألزهايمر باكر البدء ـ هي التي وجدت أولاً، يجب علينا الآن أن نبحث عن الجواهر الصغيرة في كومة من قطع الزجاج المكسر».

كان من حسن حظ وحدة الوراثيات والهرم التي أديرها أن ظهرت فرصة فريدة للتعاون. كانت ماريلين ألبرت، وهي عالمة نفس عصبية مقرها البناء 149، قد اختيرت هي وزملاؤها في

كلية طب هارفارد من قبل المؤسسة القومية للصحة العقلية لأن تشارك في بادرة وراثيات ألزهايمر البشرية، وهو مشروع يهدف لتمشيط المجين بشكل أساسي بحثاً عن المزيد من الجينات الآثمة في المرض متأخر البدء. كان يساهم في هذه المحاولة أيضاً باحثون في جونز هوبكنز وفي جامعة ألاباما في بيمنغهام.

كانت المرحلة الأولى من المبادرة هي جمع د.ن.أ أكبر عدد ممكن من العائلات المصابة. بحلول صيف سنة 1996، كان قد تم تحديد أكثر من 300 عائلة، معظمها يعاني من الشكل المتأخر من المرض. في تجميع للقوى، حضر فريقي وفريق ألبرت، الذي تضمن ديبورا بلاكر، للمرحلة الثانية ـ مسح واسمات الـ د.ن.أ في هذه العائلات، والتي إن حالفنا التوفيق ستقودنا إلى الجينات المؤذية.

كانت المئات من المختبرات في جميع أنحاء العالم مشغولة بشكل مماثل، على الرغم من أن الطرق كانت تختلف من مختبر إلى آخر. وحيث أنهم قد نظروا في نفس الدليل المؤشر، فقد اتفقوا جميعاً على آلية ألزهايمر متأخر البدء تبدو مسألة أكثر تعقيداً بكثير مما تطرحه طفرات المرض باكر البدء.

كل ما تطلبه الأمر في المرض باكر البدء كان وراثة طفرة واحدة، وكان ذلك كافياً لأن يهاجم المرض بعنف وبشكل ساحق. كان هجومه الباكر وتوارثه المنتظم في العائلات دليلين

على قوة آليته. تصف بلاكر الوراثة الجسدية السائدة بأن «ما تتوقعه في نموذج الوراثة الجسدية السائدة هو أنه لا يترك أي جيل وأنه، وسطياً، يصاب 50 في المئة من الأخوة». وذلك هو سبب الانتظام المخيف لإصابة كل جيل في طريقه.

غير أن نمط الشدة والحصول المنتظم ذلك كان مفقوداً بوضوح في العائلات التي تحصل فيها حالات الإصابة المتأخرة. إن الآلية الوراثية ليست قاسية إلى الحد الذي يأتي بالمرض في مرحلة أبكر من الحياة. وبنفس الشكل، لا تصاب جميع الأجيال. الأكثر من ذلك، أنه حتى في الأجيال المصابة، يصاب أقل من 50 في المئة من الأبناء بالمرض - حسبما نعلم. يصعب تقييم قدرة المرض متأخر البدء على الحصول في الأجيال المتعاقبة حيث أن الأشخاص المتقدمين في السن الذين قد يكونون معرضين وراثياً قد يكونون قد ماتوا لأسباب أخرى.

وعلى كل، فإن الآلية التي كنا نراها في المرضى المتقدمين في العمر لم تكن ثابتة بما يكفي لأن يجعلها عمل طفرات سائدة؛ ولا حتى في هذا الشأن، عمل طفرات مقهورة. (تحصل هذه الطفرات المقهورة عندما ينتقل المرض فقط إذا ورث الشخص نفس النسخة الشاذة من الجينة من كل من والديه). كان المرض بوجهه المتأخر قاتلاً مثل وجهه الأبكر، ولكنه كان يستغرق سنين طويلة قبل أن يهاجم مما يدل على أن

عوامله أكثر خفية من أن تكون كمطرقة كبيرة تضرب دفعة واحدة بل أقرب لأن تكون كعدد من المطارق الصغيرة تضرب معاً بآن واحد ـ خليط من عوامل الخطر الجينية يتصادم مع الهرم، والبيئة، والعوامل الاجتماعية الاقتصادية.

أعطتنا الصورة التي تتوضح شيئاً فشيئاً من انحرافات الـ د. ن. أ التي تتوضع مبعثرة في أرجاء المجين حساً أفضل لبحثنا. يخمن العلماء أن المجين البشري يختلف من شخص إلى آخر بحوالي عشر الواحد في المئة. قد لا يبدو ذلك كثيراً ولكنه يعني اختلافاً في أساس واحد بين ما يقارب كل 1000 أساس. وحيث أن المجين الكامل يحتوي تقريباً على 3 بلايين أساس، فإن ذلك يعني من 2 إلى 3 ملايين فارق بين أي شخصين. يصف إيريك لاندر وهو عالم وراثيات في مؤسسة ماساتشوستس للتكنولوجيا ومؤسسة وايتهيد، الحال بشكل صحيح تماماً قائلاً بأننا «جميعاً نفس الشيء، ولكننا جميعاً مختلفين».

يعرف اليوم بأن نمطاً معيناً من الاختلاف ـ تعدد الأشكال السليم الذي ليس له تأثير في الأمراض ـ يوجد بغزارة. ربما كانت معظم الاختلافات التي تستعمل لتقصي الأمراض منذ مشروع هنتنغتون تنطوي تحت هذه الأنماط السليمة. نحمد الله على أن النمط الثاني ـ الطفرات التي تسبب المرض بتأكيد نسبته 100٪ يعتبر نمطاً همجياً نادراً. وهنالك النمط الثالث ـ نمط هجين قذر يفع في مكان ما بين السليم والمسبب ويزيد من

قابلية المريض للمرض. كان هناك شعور متزايد بأن هذا النوع لا يحصل بشكل شائع في المجموعة السكانية فحسب، بل إنه يمنح المرض أكثر فأكثر كلما تقدم الشخص في العمر.

كثيراً ما يسألونني، ما الذي يجري؟ لماذا يهلك هذا العدد الكبير من الناس هذه الأيام بأمراض القلب، والسرطان، وألزهايمر، والداء السكري، والأمراض الأخرى؟ عدا عن أي تأثير بيئي، فمن الواضح أنه مع عيش البشر لفترة أطول، فإن طول حياتنا، مثلما يفعل الجذر، يكشف أكثر فأكثر من بينة العائلة الجينية ـ الأنماط من الجينات التي تؤهب الشخص للأمراض المتعلقة بالكبر. من المحتمل أنه إذا تطاول العمر الوسطي المتوقع بعقدين من الزمن (منذ سنة 1900 ازداد المعدل بحوالي ثلاثة عقود)، فإن تيار جذر العمر قد يكشف عوامل أو أمراض جينية لم نرها من قبل ـ أو حتى طفرات معندة. ربما نجد أنفسنا حتى نواجه اعتلالات وتناذرات لم نعش الفترة الكافية لملاقاتها.

في منتصف التسعينيات، بينما كنا نحن، علماء الوراثة، نخوض أكثر في مشكلة الداء المتأخر البدء المحيرة، كان باحثون آخرون قد أفلحوا في الحصول على بعض الأدلة حول تساؤلات الجانب البيئي للداء المتأخر البدء. وكما سنرى، فإن المؤشرات بأن عوامل خارجية معينة يمكن أن تقيد داء ألزهايمر

كانت تسمح بتكوين صورة أوضح لسلسة الحوادث الإمراضية للمرض تعطي الباحثين بدورها شعوراً لمعرفة أي جينات تتورط في المرض المتأخر البدء.

ولكن أولاً، ما الذي نعلمه عن المخاطر الخارجية التي قد تسرع من خرف ألزهايمر؟ أحد هذه المخاطر هو الرض على الرأس، ثالث عامل خطر لداء ألزهايمر بعد الهرم والقصة العائلية. على سبيل المثال، فإن الملاكمين عرضة للخرف التلاكمي، وهو خرف يتسبب عن ضربات متكررة على الرأس. أحد الأمثلة المؤسفة على هذه النقطة هي حالة شوغار راي روبنسون، الذي كان ألزهايمر الذي أدى إلى وفاته قد تضاعف بالتأكيد ـ إن لم يكن قد ابتدأ ـ بالسنين التي قضاها في حلبة الملاكمة. وبينما يمكن للرض أن يسبب تدهوراً في الحالة العقلية على نمط ألزهايمر، فإنه يمكن أن يسبب أيضاً نمطاً من العجز الحركي يشبه داء باركنسون كما يعاني محمد علي منه. يبدو أن الحالات المختلفة تعتمد على أي منطقة من الدماغ تتلقى الرض، تلك المهمة للذاكرة أو تلك الضرورية للمهارات الحركية.

تشرفنا أنا وسام سيسوديا منذ فترة قريبة بالاجتماع بمحمد علي وزوجته في سباق كنتكي ديربي للخيول رقم 125. بينما جلسنا إلى طاولتهما في سكاي تيريس ننتظر بدء السباق، لم أستطع إلا أن ألاحظ بأنه على الرغم من أن يدا البطل كانتا

تهتزان وكان لديه صعوبة في الكلام بسبب اضطراب عضلات حنجرته، فإن حضور ذهنه كان في أتم حال. بفخر كبير، أدى لنا حركة سحرية، ساكباً الملح من المملحة على كف يده، ثم جعله يختفي فجأة. لفت نظري أن البطل يعرف كل حركة من حركات ذلك الأداء.

مما يثير الاهتمام أن الأبحاث تدل على أن وجود أهبة جينية لآفة دماغية ما يمكنها أن تجعل الشخص أكثر عرضة لفقدان العصبونات الحاصل بسبب الرض على الرأس. فعلى سبيل المثال، تظهر الدراسات أن الملاكمين الذين يحملون الجينة من نمط الإيبوليبوبروتين ي4 أكثر عرضة لخرف ألزهايمر.

كلمة أخيرة عن الرضوض. حيث أن كرة القدم رياضة شائعة جداً، فهناك حالياً نقاش عما إذا كان التسديد بالرأس - ضرب الكرة بالرأس نحو الهدف - يمكن أن يكون مؤذياً عقلياً. إن الدراسات الحديثة لا تريح كثيراً. ظهر في الاختبارات التي تفحص الذاكرة وقدرات التخطيط أن لاعبي كرة القدم يسجلون علامات أقل من الرياضيين الآخرين. وكما يلاحظ تريسي مك إنتوش، مدير مركز رضوض الرأس في جامعة بنسلفانيا، فإنه «يوجد دليل جيد من المختبرات أن رض الرأس الخفيف، إنْ تكرر، يمكن أن يؤذي كثيراً. تستطيع أن ترى مظاهر سلسلة إمراضية متعددة، وذلك أمر مخيف».

إذا نظرنا في بيئتنا، فإن الشكوك تحوم بأنه ربما أن الذيفانات تقوي من الخطورة الجينية للإصابة بألزهايمر. ولكن، إذا كان هناك ذيفانات معينة تقوم بذلك، فيجب أن يثبت ذلك فعلاً. إذا قلنا هذا، فإن آشلي بوش، وهو عالم كيمياء حيوية في مختبري، قام بمجموعة محفزة للفكر من تجارب أنابيب الاختبار في سنة 1993، عندما أظهر أن وجود الزنك يحرض على تراكم النشواني ـ بيتا في نشواني غير قابل للانحلال ـ بشكل مدهش وفي أقل من دقيقتين. اكتشف أيضاً أن النحاس وبدرجة أقل الحديد يزيدان بشكل مماثل اندماج النشواني ـ بيتا بشكل بروتين نشواني. لم نملك إلا أن نتساءل ما إذا كانت هذه المعادن إذاً تساهم في داء ألزهايمر. إذا أخذنا مثال الزنك، فإن الكمية المختبرة كانت تتوافق مع الكميات من رتبة الميكرو التي تشاهد بشكل اعتيادي في الدماغ. لم يكن من الضروري أن تكون هناك كمية زائدة من الزنك من أطعمة أو أدوية أو منتجات أخرى معينة تدخل الدماغ. قد يكون ببساطة أكثر أنه في أدمغة المتقدمين في العمر فإن الزنك والنحاس والحديد يضطرب انتظامها بسهولة أكبر من الشباب، مما يؤدي إلى تزايد وجودها الذي يسرع من تراكم النشواني ـ بيتا.

إن الموقف اليوم هو أن الأدلة تشير إلى أن الزنك والنحاس يمكن أن تكون منشطات قوية لتشكل النشواني، وبالتالي فهي مساهم فعال في المرض. تساند هذه الملاحظة

حقيقة أن الآخرين أظهروا أن لويحات النشواني في ألزهايمر قد تكون فخاً يلتقط مثل هذه المعادن وبالتالي فهي تكبر بشكل أسرع بسببهم.

إذا شئنا أن نذكر معدناً آخر حتى، فإن التقارير كانت تظهر مرة بعد مرة وهي تربط الألمنيوم بداء ألزهايمر مما أثار موجة رعب بين الجمهور. لكن الإجماع الحالي هو أن خطر الألمنيوم قد يكون متخيلاً أكثر مما هو واقعي. كانت الدراسات السابقة قد قرعت ناقوس الخطرعندما أشارت إلى الكميات الأعلى من الألمنيوم في أنسجة أدمغة ضحايا ألزهايمرالتي فحصت بعد تشريح الجثث، خاصة في اللويحات، بالمقارنة مع الأدمغة التي لم يصبها الأذى. وصلت هذه الموجودات إلى العناوين الرئيسية، ولكن كان هناك دائماً في الخلفية عدد أكبر بكثير وكثير من الدراسات النسجية التي فشلت في إظهار زيادة الألمنيوم في الأدمغة المريضة ولم تظهر ولا بعض الدليل على أن للألمنيوم دوراً في ألزهايمر. يجب أن يلاحظ أيضاً أنه في اختبارات آشلي بوش السالفة الذكر فإن الألمنيوم لم يظهر نفس الأثر المشكل للبروتين النشواني المتجمع على النشواني - بيتا على عكس الزنك والنحاس.

أما بالنسبة للأطعمة التي قد تعزز من التعرض لألزهايمر، فإنه لم يتهم أي طعام بشكل رسمي، مع أن هناك خطاً مقنعاً يتطور من الأدلة. ربطت دراسات حديثة الحمية عالية

الكولسترول بزيادة خطر ألزهايمر. يقترح البحث أن الأذى الشديد الذي يقوم به الكولسترول فيما يتعلق بالخرف قد يكون في الواقع أثره في تجميع النشواني ـ بيتا في أنسجة الدماغ. عندما أطعم الباحثون في شركة إيلي ليلي الفئران المنقولة الجينات حمية عالية الكولسترول، فقد لاحظوا زيادة بقدر خمسة أضعاف مقدار النشواني في أدمغتها. يستحق ذلك الإعادة: زيادة خمسة أضعاف! إذا ثبت يوماً ما أن لييفات النشواني ـ بيتا بدون شك هي العنصر السام في ألزهايمر، فإن التحذير الحالي الذي يطلقه الأطباء قد يذاع بصوت أعلى: احذروا من الأطعمة الدسمة!

وفي الحقيقة، قدمت الدراسات المتلاحقة في السنين الأخيرة الدليل على علاقة قلبية ـ دماغية في داء ألزهايمر. إن ما يبدوسيئاً للقلب يبدو سيئاً للدماغ ـ وهذا لا يدهش أحداً. يصرح مايك مولان في جامعة جنوب فلوريدا بأنه «إذا كان الشخص مهيأً للإصابة بالمشاكل الوعائية، فإن ذلك قد يظهر ألزهايمر، وبالمقابل، فإن ألزهايمر بدوره يمكن أن يظهر الاضطرابات الوعائية». هناك أبحاث مكثفة جارية لمعرفة الكيفية الدقيقة التي يرتبط بها الاثنان. إن كون جينة الأبوليبوبروتين ي4 تترافق مع زيادة خطر كل من التصلب العصيدي وألزهايمر يدعم أكثر وجود دور للكولسترول في ألزهايمر. إن ما بقي لدينا إذاً هو أنه ربما لم يكن ما قالته الأجيال السابقة من أن «قساوة

الشرايين» تسرع الخرف بعيداً كل البعد عن الصواب، ربما كانت قساوة الشرايين تسرع الخرف بالسماح بتراكم النشواني. هناك أيضاً سبب للاعتقاد بأن الجريان القلبي الوعائي الجيد له أثر مزيل للسمية في الدماغ.

هناك أدلة غزيرة تدل على أن عوامل عرقية وثقافية واجتماعية اقتصادية يمكن أن تؤثر في تكرار حصول ألزهايمر. نحتاج إلى المزيد من الأبحاث لنرتب أمر هذه العوامل، ولكن النظرية التي تصمد أكثر من النظريات الأخرى هي أن نقص التعليم الرسمي يمكن أن يؤدي إلى خطر أكبر. قاد ذلك إلى «نظرية الاحتياطي الدماغي». والتي تنص على أنه كلما زاد عدد المشابك العصبية التي يصنعها الشخص، كلما لزم تخرب عدد أكبر من العصبونات قبل أن يبدأ الخرف. يعتقد أن المتطلبات الذهنية للتعلم تبني احتياطي المشابك هذا. إن ما يدعم هذه النظرية هو أن الباحثين الذين فحصوا النسج بعد تشريح الجثث وجدوا أن المتقدمين في السن الذين تلقوا تعليماً أكثر حصل لديهم انكماش في الدماغ مماثل حسب العمر لما يحصل في الأشخاص الذين تلقوا تعليماً أقل، مع ذلك فخلال حياتهم كانوا أكثر مناعة ضد ألزهايمر من المجموعة الأقل تعلماً. إن هذا لا يعني أن الدماغ الذي أحكم توصيلاته يستطيع أن يبعد ألزهايمر لفترة طويلة. كثيراً ما يسمع المرء عن أشخاص واسعي المعرفة بشكل غير عادي ـ أو أشخاص ذوي ذاكرة فولاذية ـ يسقطون ضحية المرض.

نظر عبر السنين إلى عدد لا يحصى من المظاهر البيئية الأخرى كمحرضات محتملة لحصول ألزهايمر ـ الحقول الكهرومغناطيسية التي تصدرها خطوط الطاقة؛ الزئبق المتحرر من حشوات الأسنان؛ أو حتى تناول الكثير من حلوى التوفي ـ وهذا غيض من فيض. لكن يعوز الدليل على هذه الأشياء والكثير من الادعاءات الأخرى. إذا حددت المخاطر الخارجية بشكل مقنع، فإن السيطرة عليها وتعديلها أسهل من العوامل الموروثة. المشكلة هي أنها تميل لأن تكون صعبة التحديد جداً وليست موضع شك واضح، على عكس، مثلاً، علاقة التدخين بسرطان الرئة. لم يكن العلماء نشيطين جداً في بحث المخاطر البيئية التي قد يكون لها صلة بألزهايمر، وهذا تحدٍ يستحق التزاماً أشد بكثير في القرن الجديد.

بحلول منتصف العقد، كان العلم يحرز تقدماً في الحالة المعاكسة ـ العوامل الخارجية التي تقيد ألزهايمر، أو على الأقل يبدو أنها تقيد ألزهايمر. إن الكثير من هذه العوامل هي إضافات صحية وإضافات إلى الحمية، ومن المعقول أن نتوقع أنه في المستقبل ـ غير ـ البعيد قد يثبت أن بعضها مهدئ لفوعة ألزهايمر. أما بالنسبة لنا نحن الذين نلاحق جينات الداء المتأخر البدء، فإن ما كان واضحاً بالنسبة للكثير منها هو أنها تعكس المراحل المختلفة من سلسلة حوادث المرض وتعطي إشارات

إلى أي من الجينات السيئة قد يكون وراء إمراضية النمط المتأخر البدء. دعني أقول أولاً إن كل من هذه الإضافات تحتاج إلى المزيد من الاختبارات الصارمة قبل أن يؤكد تأثيره ويفهم بالكامل. إن من ينوي استخدامها يجب أن يراجع الطبيب. إن أي إضافة صحية أو أي دواء، حتى تلك التي تباع بدون وصفة طبية، يمكن أن يكون له آثار جانبية خطيرة.

الآن وقد ذكرنا هذا، فإن الدراسات الوبائية قد اقترحت أن الأدوية المضادة للالتهاب مثل الإيبوبروفين، والإندوميتاسين (التي تستعمل بشكل شائع لالتهاب المفاصل)، والأدوية الأخرى المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية قد تؤخر بدء ألزهايمر حتى إلى خمس سنوات أو أكثر. تظهر أبحاث تجري في مختبر جون بريتنير في جونز هوبكنز أن الأسبرين قد يكون فعالاً بنفس الدرجة. لكن لا تزال هناك حاجة لدراسة على المرضى لتقديم برهان أكيد على فعالية مضادات الالتهاب. أول ما جذب الانتباه لميزاتها المحتملة كان ملاحظة أن الأشخاص الذين يأخذون الأدوية لعلاج التهاب المفاصل الرثياني كان لديهم نسبة مهمة إحصائياً أقل من معدل ألزهايمر. وبشكل مستقل، دهش الباحثون عندما اكتشفوا أن المرضى في مستعمرة جذام في اليابان الذين كانوا يتلقون الدابسون، وهو مضاد حيوي ومضاد التهاب في آن واحد، كان لديهم بشكل مماثل نسبة إصابة أقل من الخرف من أولئك الذين لا يأخذون الدواء.

يتوافق ذلك تماماً مع ما كان الحقل العلمي يكتشفه عن مجرى الحوادث الدماغية التي تحصل عندما يحرض شيء ما كرة ألزهايمر على التدحرج. منذ الثمانينيات، لاحظ الباحثون ـ وبخاصة باتريك وإيديث مك غير في جامعة بريتش كولومبيا وجوزيف روجرز، الذي هو حالياً رئيس مؤسسة أبحاث سن هيلث ـ أن الأدمغة المصابة بألزهايمر ملتهبة بشكل كبير. تهرع الخلايا الدبقية إلى المناطق الدماغية التي يصيبها المرض وتحاول أن تنظف فضلات الخلايا واللويحات، ولكن حالما تصل هذه المنظفات المحلية إلى المسرح، فإنها تفعل في الواقع تحرر المزيد من النشواني ـ بيتا المؤذي. يعجل ذلك تشكيل اللويحات، مما يستجذب المزيد من الخلايا الدبقية الدقيقة. وهكذا تتشكل حلقة مفرغة. يوافق معظم الباحثين ـ ولكن ليس كلهم ـ على أن الارتكاس الالتهابي العنيف يزيد في التخريب الذي يمضي في خلايا الدماغ.

كانت الأبحاث في منتصف العقد تقترح أيضاً أن الفيتامين ي وضد المؤكسدات الأخرى يمكن أيضاً أن تبطئ من تقدم ألزهايمر. يبدو أن ضد المؤكسدات تملك هذا الأثر الإيجابي لأنها تساعد في معاكسة ظاهرة أخرى تشاهد في سلسلة المرض الجزيئية ـ الشدة التأكسدية. في الدماغ المتدهور، يمكن للكمية الزائدة من ببتيد النشواني ـ بيتا إضافة لفيالق الخلايا الدبقية الدقيقة أن تعزز من إنتاج الجذور الحرة، وهي جزيئات مبنية

على الأكسجين تشن دفاعاً مبدئياً. مع ذلك ينتج عن نيرانها الصديقة مقتل كمية أخرى من العصبونات بالخطأ، ومن المحتمل أن ذلك يؤدي إلى المزيد من الجذور الحرة، والالتهاب، والخلايا الدبقية الدقيقة. يبدو أن ضد المؤكسدات تلطف جزئياً حالة سلسلة ـ التفاعل هذه ببعض النجاح.

يثير الموت الخلوي المنظم ـ برنامج الجسم المنظم لموت الخلايا ـ الشك بأنه مكون بغيض آخر يسرع سلسلة الأحداث، مع أن دوره في ألزهايمر موضع جدال شديد. إن الموت الخلوي المنظم ـ على عكس التنخر، أو الموت الخلوي الذي لا يمكن السيطرة عليه ـ يساعد في الأحوال العادية الجسم على التخلص من الخلايا التي بطل عملها ولا حاجة لوجودها. يبدو لبعض العلماء وكأن النشواني ـ بيتا المتراكم يحرض على الموت الخلوي المنظم، وأنه وبالعكس، فإن الموت الخلوي المنظم يحرض على إنتاج المزيد من النشواني ـ بيتا ـ وهكذا دواليك! لا يزال الموت الخلوي المنظم موضع خلاف في الأمراض العصبية التنكسية لأن الخلايا التي تقتلها تنظف بسرعة بالخلايا الدبقية الدقيقة الكانسة، مما لا يترك أي أجسام يمكن كشفها. أي لا تترك أي دليل وراءها.

هناك مادة أخرى يبدو أنها تقيد بدء ألزهايمر وهي الاستروجين المستعمل بعد الإياس، أو على الأقل فإن الدراسات الوبائية تقترح ذلك. تظهر الدراسات في النساء

اللواتي يأخذن الاستروجين أن هناك انخفاضاً في خطر الإصابة من 30 إلى 50 في المئة للخرف بالمقارنة مع النساء اللواتي لايأخذن الهرمون. لكن لا يجب الاعتماد على قدرة الاستروجين على تأخير ألزهايمر إلى أن يوجد الدليل الأكيد. (أظهرت دراسة حديثة في الواقع أن الاستروجين قد لا يكون له أي فائدة عندما يصل ألزهايمر إلى المرحلة الخفيفة أو المتوسطة). يصاب عدد أكبر من النساء بألزهايمر مقارنة مع الرجال، ويشك الأطباء بأن سبب ذلك هو فقد النساء للاستروجين وأثره الإيجابي وقت الإياس، بينما يحافظ الرجال على كمية عالية نسبياً من التستسترون، الذي يتحول جزء منه إلى استروجين. أظهرت دراسة حديثة دليلاً على أن التستسترون قد يعيق ألزهايمر بإنقاصه تكوين النشواني ـ بيتا.

إذا كان الاستروجين فعالاً ضد ألزهايمر، فلربما كان المهم هو إظهار دعمه للعصبونات والمشابك. كما أنه يجب أن نأخذ بعين الاعتبار الكثير من الدراسات السابقة التي تظهر قدرة الاستروجين على رفع كولسترول الليبوبروتين رفيع الكثافة «الجيد»، وإنقاص كولسترول الليبروبروتين الخفيض الكثافة «السيء»، وفائدته العامة في صحة القلب، وبالتالي صحة الدماغ. على الرغم من أن دراسة واسعة حديثة قد أظهرت أن الاستروجين الذي يؤخذ لعدة سنوات له تأثير قلبي سلبي خفيف على النساء، فإن هذه الدراسة تناقض الكثير من الدراسات التي

استمرت لفترة طويلة والتي وصلت إلى نتيجة معاكسة.

إن النقطة المهمة غير قابلة نسبياً للجدل: إن ما هو مفيد للقلب مفيد للدماغ. ظهرت فائدة كل من مضادات الالتهاب، وضد المؤكسدات، والتمرين، وحتى عصير العنب، وخمن ماذا، كلها ربطت أيضاً بنسبة حصول أقل لداء ألزهايمر. إذا كان هناك ماء حياة للدماغ، فإنه يبدو أنه أفضل معالجة طبيعية للقلب على الإطلاق: التمرين. إن ما يشكل إحدى أكبر المفاجآت الحديثة في العلوم العصبية، هو أنه خلافاً لما كان يظن في السابق، فإن دماغ الكهل يمكن أن يشكل عصبونات جديدة. وكما لوحظ في الفئران، فإن العصبونات الجديدة في الحصين المعزز ـ للذاكرة تزدهر بالخاصة عندما يجري الفأر على دولاب الجري. هل يمكن في يوم من الأيام أن توسع «نظرية الاحتياطي» التي تربط نسبة حصول ألزهايمر الأخفض مع السنين الكثيرة من التعلم، حتى تشمل أولئك الذين تمرنوا أكثر خلال حياتهم، وبالتالي فقد بنوا أكثر عصبوناتهم ومشابكهم؟

تظهر باستمرار قصص عن معالجات درست بشكل أقل. تشمل هذه المعالجات الأدوية النباتية مثل مخلب القطة، والغوتو كولا، والجنسينغ السايبيرية؛ مستخلصات من شجرة جنكغو؛ وخز الفروة بالإبر؛ حمض الفوليك من الخضار الورقية داكنة الخضرة؛ الأشنيات الخضراء الزرقاوية؛ الطحلب الأسود؛ خلائط المعالجة المثلية والوصفات التاريخية الأخرى. إن

شركات الأدوية الكبيرة تهتم أكثر اليوم بالمعرفة التقليدية المحلية عن استعمال النباتات هو أحد أكثر التطورات وعداً في صناعة الأدوية.

كلما علم الباحثون أكثر عن الإضافات التي يمكن أن تبطئ ألزهايمر، كلما ملأت هذه المعلومات الصورة التي تمثل كيفية تقدم إمراضية ألزهايمر حالما «تسقط الدحلة عن الطاولة كرة الزجاج القاسي التي يلعب بها الأطفال» كما يصف أحد زملائنا العملية. إن ما يحرك الدحلة عن الطاولة في أول الأمر، هو في الحالات باكرة البدء، الطفرات العاملة لوحدها؛ وفي المرض المتأخر البدء، على الأغلب خليط من عوامل الخطر المرتبطة بالهرم، والجينات، والبيئة. يبدو أن كلاً من النصين يتضمن تحريضاً للتجمع المثير للمشاكل للييفات النشواني ـ بيتا، والذي ينظر إليه معسكر النشوانيين على أنه العامل المخرب الأساسي في ألزهايمر ـ القاتل السام للعصبونات. ينظر آخرون من جهة أخرى، لتجمع النشواني ـ بيتا على أنه دليل على هجوم قاتل ما مختلف تماماً. حالما تبدأ سلسلة الأحداث، يحرض النشواني ـ بيتا، والبروتين النشواني، وموت الخلايا انفجاراً لظاهرة أخرى. يعتبر الكثير منا الكتل المتشابكة حادثة مرحلة متأخرة، وهي التوقيع على موت الخلية، خاصة وأن الكثير من الدراسات تظهر أن النشواني ـ بيتا يظهر قبل الكتل المتشابكة بكثير.

يجب ألا ننظر إلى مجرى الأحداث، الذي نسرد في الشكل التالي أهم أسسه، على أنه تقدم خطي منقوش في الحجر. إن لكل مختبر تقريباً تفسيره الخاص لمن يؤدي إلى ماذا.

طاقة العلاج	معرفة أسباب ونتائج المرض
اللجوء إلى التصوير الشعاعي لتحديد الخطر عند بعض الأشخاص الذين هم بحاجة لعلاج مبكر	الفحص المبكر لخلل الجينات تكاثر الأجنة وعوامل الطبيعة المحيطة
منع تحول البروتين APP إلى A beta 42	استمرارية توالد (A-beta 42) من بروتين (APP)
الحؤول لمنع تجمع وتكاثر A beta	تجمع (A beta 42)
استعمال عقاقير ضد الإلتهاب	ردة فعل إلتهابية
منع استعمال بروتينات خاصة	الضغط التأكدي
عقاقير قائمة على مادة Cholinesterase مثلاً: Aricept	مصطلح علمي أبوبتوزيس
زرع خلايا عصبية بديلة مثلاً: estrogen	موت الخلايا العصبية وظهور عقد

الشكل 1.11 السلسلة المحتملة للأحداث الإمراضية في ألزهايمر.
تصميم روبرت د. موار

كان من المشجع جداً أن الملطفات المحتملة لإمراضية ألزهايمر ـ مثل مضادات الالتهاب وضد المؤكسدات ـ توجد في خزانة المجتمع الدوائية. إن الهدف المتواضع بتأخير المرض بحوالي خمس إلى عشر سنوات بدا ممكناً إلى حد بعيد. وكما

لاحظ أحد الصحفيين، أنه إذا أمكن إيقاف دخول المرض الذي يأتي متأخراً في الحياة بشكل مؤقت، «فإن ذلك سيسمح لنا بأن نموت بهدوء ولطف من مرض ما آخر». إن إبطاء ألزهايمر لمجرد خمس سنوات، قد ينقص عدد الحالات 50 في المئة؛ ولعشر سنوات ـ 75 في المئة الرائعة.

يمكن للأدوية التي تستهدف تسلسل الأحداث أن تقطع شوطاً طويلاً في تحقيق ذلك. لكن الأدوية التي تستهدف أصل الأحداث ـ النشواني ـ بيتا مباشرة، إما وهو يقص من بروتينه الأكبر أو وهو يتجمع في بروتين نشواني ـ قد يكون أفضل الطرق جميعها. كان هناك تصور لأدوية يمكنها أن تنقص إنتاج النشواني بيتا مثلما توجد أدوية لأمراض القلب تخفض الكولسترول السيء.

إن جميع مظاهر تسلسل أحداث المرض التي لا هوادة فيها كان ينظر إليها على أنها أرضية للشك بجينات معينة تؤهب للمرض متأخر البدء. على سبيل المثال، وضعت تحت المراقبة الجينات التي لها علاقة بالالتهاب، والشدات التأكسدية، والنواقل العصبية، واستقلاب الكولسترول ـ والأخيرة قد تؤدي إلى انتاج النشواني. إن من يعتقد منا بأن قطعة النشواني ـ بيتا هي العامل المخرب في المرض يتوقع بأن الاختبار المبين المهم

لجينات المرض متأخر البدء سيكون كما في جينات المرض الباكر البدء، فإنها هي أيضاً ستعطي كميات عالية كثيراً من النشواني ـ بيتا في الدماغ.

في ذلك الحين، كانت فكرة أن جينة الإيبو ليبوبروتين ي4، وهي جينة المرض المتأخر البدء المكتشفة الوحيدة، تسبب المرض بشكل غير مباشر عن طريق تشكل الكتل المتشابكة قد وهنت. وفي الواقع، كان هناك دليل قوي على أن جينة الإيبو ليبوبروتين ي4 تشجع على تراكم النشواني ـ بيتا. إذاً، إن كل جينة ألزهايمر حددت حتى الآن كانت تبدو شريكة في تراكم النشواني.

كان مختبري ومختبر ماريلين ألبرت في مشفى ماساتشوستس العام يضعان ثقتهما في طرق تحليل الارتباط الجيني التقليدية. أثبتت تلك الأداة أنها لا تقدر بثمن في قبضها على جينات المرض باكر البدء الثلاثة. يجب أن تعمل الأداة من جديد في الجينات المتأخرة البدء. كان العائق الوحيد هو أن مبادرة المؤسسة القومية للصحة العقلية قد جمعت عدداً قليلاً جداً فقط من العائلات الكبيرة المصابة بالمرض المتأخر البدء والتي فيها عدة أفراد مصابين. كان نمط ألزهايمر المتأخر البدء غير منتظم أبداً بحيث يصعب أن يصيب الكثير من الأشخاص في العائلة الواحدة. مع ذلك فقد كان عدد العائلات الصغيرة المصابة كبيراً، مما عوض في الأمر. كان معظمها يتضمن من

أخوين إلى خمسة أخوة و/أو أبناء عم من الدرجة الأولى عرف أنهم أصيبوا بالمرض بعد عمر الستين.

كان عدد قليل فقط من المختبرات، بما فيها فريق ديوك، ومختبر جيري شيلنبيرغ في سياتل، وتعاون بين جون هاردي في مايو في جاكسونفيل وأليسون غوتي في جامعة واشنطن يطبق بشكل مماثل علم الوراثة الحقيقي في البحث عن جينات المرض متأخر البدء. في الأمكنة الأخرى، كانت العشرات من مختبرات الجامعات تستعمل منهجاً مختلفاً تماماً يستعمل دراسات الحالة ـ الضابط. بتخطي طرق الارتباط الجيني التقليدية، كان الكثير من الباحثين يختارون جينة مفضلة على أساس أنه من المعقول أن يساهم بروتينها في الالتهاب أو الشدات التأكسدية في ألزهايمر، أو بعض الحوادث الأخرى في سلسلة المرض من الأحداث. ثم كانوا يركزون على نمط من تلك الجينة المعروف بأنها تظهر بشكل شائع في المجموعة السكانية العامة ويختبرونها في مرضى ألزهايمر (الحالة) مقابل الأشخاص الآخرين الأصحاء المماثلين في العمر (الضابط). إذا ظهر، على سبيل المثال، بأن نمط الجينة كان أكثر بمرة ونصف في المرضى بالمقارنة مع الأصحاء، فإنهم كانوا يكتبون بسرعة بالغة تقريراً على جينتهم المكتشفة حديثاً لألزهايمر.

بحلول منتصف سنة 1996 كانت دراسات الحالة ـ الضابط قد قدمت مايقارب من دزينة من الجينات المشبوهة في المرض

متأخر البدء. مع ذلك، ففي معظم الحالات خرقت دراسات المتابعة المعطيات. من المحتمل جداً أن يحالف الحظ في المستقبل بعض هذه الجينات المرشحة؛ إن جينة ألفا 1 أنتي كيمو تريبسين على الصبغي 14 على سبيل المثال تقع الآن موضع الشك المريب. ولكن حسب وجهة نظري، فإن دراسات الحالة ـ الضابط كثيراً ما تجرى على عدد قليل جداً من الحالات بحيث لا يمكن استخلاص نتائج موثوقة. إذا صح بأن جينات متعددة تحرض ألزهايمر متأخر المنشأ، فإن المجموعة المشكلة من مئة شخص مختارين عشوائياً من الناس قد تكون عشوائية كثيراً، ومتفاوتة جينياً بشكل زائد، وأصغر من أن تبدي قياسات إحصائية حقيقية حول مخاطر الجينة الكامنة. يجب اختبار آلاف الأشخاص من الكثير من الدراسات المستقلة لاستبعاد النتائج الزائفة.

مع الالتزام بمنهج الارتباط الجيني التقليدي في البحث عن الجينات، بدأت مجموعتنا في مشفى ماساتشوستس العام في ربيع سنة 1996 بتحليل مخزون الـ د.ن.أ العائلات الكبير الذي كان في متناول أيدينا. قرب حلول الصيف، بدأ شعور قديم بالحظ يعود إلى عظامي. لم يكن صبغي واحد فحسب بل صبغيان مفحوصان ـ 3 و 12 ـ يعطيان إشارة على وجود جينات خطورة. كانت وسامات الـ د.ن.أ تنعزل مترافقة مع الأشخاص المصابين بالمرض! كان المؤتمر العالمي الخامس عن داء

ألزهايمر والاضطرابات المتعلقة به سيعقد قريباً في أوساكا في اليابان، وعملنا بجهد لكي نجمع معطيات أكثر لنلحق ونعلن الأخبار.

كان الوقت فاصلاً. اتصلت ماريلين ألبرت من مشفى ماساتشوستس العام إلى أوساكا في غرفتي بالقصر الملكي قبل موعد حديثي بساعتين فقط وأعلمتني بالأرقام النهائية.

كنت أعاني من فتور السفر وكنت ممتلئاً بالقهوة وبمشاعر الإثارة لأنني سأعلن الموجودات، لذلك كنت مخبولاً في الوقت الذي وصلت فيه إلى قاعة المحاضرة وأصبحت أكثر ذهولاً فأكثر عندما أسقط المعاون كأس الماء من على المنبر وبدأ يزيل باجتهاد قطع الزجاج حتى أن أصابعه التي بدأت تنزف. وحيث أنني أتشاءم من اللعنات، فقد اعتبرت ذلك على أنه سحابة بعيدة منذرة بالمطر. أمام عدة مئات من المستمعين، أعلنت عن اكتشافاتنا على الصبغي 3 و 12، وعندها أمطرت سحابة المطر بغزارة. وقفت بيغي باتريك ـ فانس لتعلن أن فريقها، قد عثر أيضاً على جينة ألزهايمر متأخر البدء على الصبغي 12 عن طريق تحليل الارتباط الجيني.

مرة أخرى بدأ يسمع وقع حوافر خيل السباق المألوف. لماذا كلما يظهر شيء مثير يظهر المنافسون على الفور؟ مع ذلك، لا يمكن أن يعتبر وقع حوافر خيول السباق هذا سوى

أمراً جيداً في مصلحة كشف الحقيقة والتقدم للأمام. بدون شك كانت الأمور تتقدم بسرعة نحو الأمام.

كان وقع حوافر الخيل في زاويتنا الجينية الخاصة، مجرد طفر وديع مقارنة مع قرع الصواعق الذي بدأ يهز بوضوح عالم الدوائيات. كانت الخيالة تشتمل على كل شخص ابتداء من شركات الأدوية الضخمة المتفاخرة إلى أصغر شركات التكنولوجيا الحيوية. كل كان قد همز بأنماطه المتنوعة مما يعتقد أنه دواء لألزهايمر، وانطلقوا بأقصى سرعة وراء ثرواتهم. اجتمعت الأمور جميعاً في هذه المستعمرة العالمية في السنوات القليلة الأخيرة ـ التبصر في العلوم الحيوية، والحوافز القوية، والاختراعات التكنولوجية. بالنسبة للكثير من الناس، كانت أقوى قوة جاذبة هي النظرية النشوانية.

خلال سنة من بداية ظهور أعراض فران الواضحة، بدأت شقيقة أخرى تبدي علامات نقص الذاكرة المزمن. وحيث أنهم قد شاهدوا كيف تطور العجز عند والدتهم، فقد أدرك أفراد عائلة نونان العلامات ـ «تغير الشخصية، التركيز على أمور صغيرة وعدم تجاوزها، الزورية، النسيان، وتلك النظرة الذاهلة» ـ بكلمات الأخت الكبرى، بات. بسبب والدتهم، كانت هوائياتهم مرفوعة دائماً. كان هناك أسى ثابتاً يستمر «ويستمر. كنا نجد أنفسنا باستمرار نكرر مآسينا» كما تقول بات. لجأ الكثير منهم للمساعدة في علاج الاكتئاب الذي أصيبوا به. كانوا يدركون بما أنه لا يوجد مهرب فإنه يتوجب عليهم شن هجوم. ربما كان الأمر سهلاً لو كان جيلهم هو الوحيد الذي يواجه ألزهايمر. ولكن فيما بينهم، كان لديهم اثنان وعشرون ولداً وحفيداً واحداً، مع عدد كبير من الحفدة في الطريق، وكلهم معرض بنفس الدرجة. بسبب مصير أولادهم، وأولاد أولادهم قرروا مساهمة الـ د.ن.أ هم لأبحاث مشفى ماساتشوستس العام. قد تساعد عينات دمائهم في تحرير عائلتهم.

- 12 -

مغامرة في الأمل

لا يوجد شيء سري، لا يمكن أن نكشفه؛ ولا شيء خفي، لا يمكن أن نعرفه ونظهره.

ـ لوقا 17:8

حتى بينما كان حلزون الـ د.ن.أ يمسح بحثاً عن جينات أخرى تسبب داء ألزهايمر متأخر البدء، فقد كانت تنتشر عبر مجتمع الأبحاث ترنيمة حماسية. أوقف النشواني بيتا وستوقف داء ألزهايمر. لم يكن كل العلماء يعتقدون بأن هذه المداخلة الدوائية سوف تنجح، ولكن كان العدد المعتقد كبيراً إلى حد أن ذلك كان يسبب نشاطاً مذهلاً في صناعة الدوائيات والتكنولوجيات الحيوية. ربما كانت المعالجات التي تستهدف الشدات التأكسدية أو الالتهابية تنقص من سيل المرض الجارف أسفل التيار في الدماغ، ولكن لتعطيل الإمراضية في براعمها يرغب المرء في توجيه ضربة أعلى ما يمكن في التيار،

والنشواني ـ بيتا ـ وتجمعه في البروتين النشواني ـ كان أبعد هدف مرئي في أعلى التيار.

مثل أي دواء آخر، كانت مثبطات النشواني ـ بيتا تتطلب المثابرة والدعاء، ناهيك عن استثمار أقله 200 مليون دولار وزمن من الفكرة ـ إلى ـ السوق لا يقل عن عشر سنوات، إذا حالف الحظ. يفشل حوالي 90 في المئة من الأدوية المعقولة، ولا تصل إلى نهاية خط قناة الشركة الطويل. كان مثبط النشواني ـ بيتا ـ الذي ينبع من نظرية، من افتراض، من ادعاء لا يزال تجريبياً ـ يصنف في أكثر أنواع الخطورة بالنسبة لإطلاق الدواء. قد يبدو النشواني ـ بيتا آثماً، حيث أن جميع شذوذات الجينات المكتشفة كانت تقود إلى تجمعه وتراكمه في الدماغ ـ الأدمغة التي تموت فيها العصبونات. ولكن، مرة أخرى، ليس لدينا دليل نهائي على أن النشواني ـ بيتا هو القاتل الرئيسي. لكن لم تكن توجد نظرية أفضل، على الأقل لا توجد نظرية تلقى قبولاً سنة. وفي نفس الوقت كانت الصناعة الدوائية تحت ضغط شديد لأن تفعل شيئاً تجاه المرض الذي يؤثر في ما قدر بأنه 12 إلى 14 مليون شخص في أنحاء العالم. والمحتمل كثيراً أن هذا الرقم أعلى بكثير حيث أن الكثير من الحالات يمر دون أن يذكر.

في بداية سنة 1997 كانت شركة سيبيا للعلوم العصبية ـ

وهي شركة تكنولوجية حيوية صغيرة تقع على رمية حجر من المحيط الهادي وعلى بعد قليل من مركز لا جولا للتسوق ـ على طريقها لصنع مثبط للنشواني ـ بيتا، على الرغم من أنه بدائي جداً. كانت سيبيا وأحد شركائها الدوائيين، بريستول ـ ميرز سكويب، قد توصلا إلى «دال» مثير للاهتمام، مركب مبدئي بدا واعداً في أنابيب الاختبار ولكنه لا يزال يواجه عقبات هائلة إذا أراد أن يحقق آثاره المرغوبة في الدماغ. بعد أن يمر بعملية تنقية شديدة، يجب عليه أولاً أن يثبت نفسه في الاختبارات قبل السريرية، في كل من أنابيب الاختبار والفئران. ثم إذا حصل على موافقة إدارة الطعام والأدوية، عليه أن يكمل بنجاح ثلاث مراحل من الاختبارات السريرية في البشر.

كان رئيس سيبيا والباحث الأساسي فيها ويليام كومر يعلم تمام العلم أن قطع كل تلك المسافة يتطلب دقة معصومة عن الخطأ، وصبراً طويلاً، وأكثر من قليل من الحظ. يجب على دوائهم أن يصل ليس فقط إلى الأمعاء، بل أن يقطع كامل الطريق إلى داخل الدماغ المعقد، وكلما زاد قربهم من ذلك الدماغ البعيد، كلما زادت الأمور المختلفة التي يواجهها دواؤهم.

كان كومر عالم كيمياء وأدوية قد عمل قبل أن يأتي إلى سيبيا في بريستول ـ ميرز سكويب أكثر من ثلاثين سنة، وكان في معظم تلك الفترة يدير قسم الأبحاث والتطوير لشركة

بريستول في جميع أنحاء العالم، ولقد رأى أكثر من عدة مركبات تخطو فقط إلى حتى المرحلة الثانية من الاختبارات السريرية البشرية على طول خط الأنبوب، وهي المرحلة التي يضع فيها اختبار الدواء على عدة مئات فقط عادة من الأشخاص فاعلية وسلامة الدواء على المحك. من ناحية أخرى، فقد قاد في كامل الطريق عدداً من الأدوية الناجحة، أدوية مثل بوسبار دواء بريستول المضاد للاكتئاب، وتاكسول، الذي هو اليوم أكثر أدوية السرطان مبيعاً في الولايات المتحدة. بعبارة أخرى، لم يكن كومر باحثاً أساسياً عادياً في التكنولوجيا الحيوية؛ ولم يكن مهتماً فقط بجانب الدولارات والسنتات من المعادلة. تقول ماريا كونانز، وهي عالمة كيمياء تدير دراسات سيبيا في أنابيب الاختبار بأن «بيل كان غير عادي في أنه كان شغوفاً ـ بل حتى مغرماً ـ بالعلم».

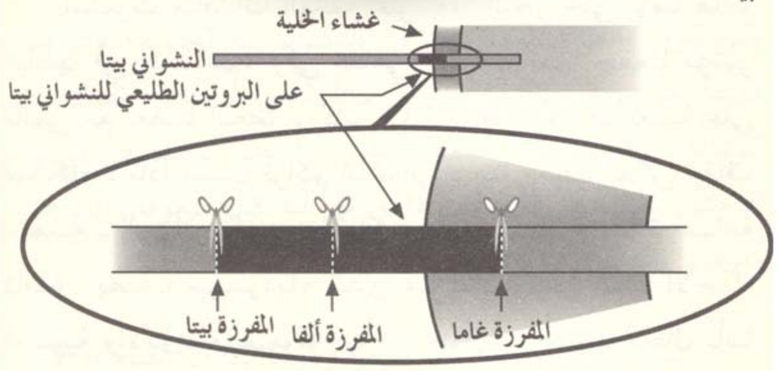
كنت على علم بما كان كومر وسيبيا ينويان القيام به لأنني بقيت على صلة وثيقة بستيف واغنر ـ مدير برنامج سيبيا لألزهايمر ـ منذ أن التقينا في ماراتيا في إيطاليا، منذ عقد من الزمن تقريباً. كنا أنا وواغنر وسام سيسوديا قد سمينا أنفسنا «الثلاثي». كانت مهاراتنا تكمل بعضها البعض بشكل مناسب. قررنا بتفاؤل في ليلة من الليالي ونحن نشرب شيئاً من الشراب أننا بيننا نحن الثلاثة سنحل معضلة ألزهايمر. أنا كعالم جينات سأهتم بمعرفة هل هناك جينات أخرى وأي جينات تساهم في

المرض؟ في حين كان سيسوديا، عالم الأحياء الخلوية سيحاول معرفة كيف ـ كيف تتقدم الإمراضية بالضبط. أما واغي، عالم الكيمياء الحيوية، فإنه سيقدم الكيف النهائية ـ كيف يمكن للإمراضية أن توقف؟ (مع أن هذا الكتاب مليء بلماذا، لا يوجد في علم الأحياء الرسمي لماذا، لأنك لا تستطيع أن تجيب لماذا تقوم الجزيئة بكذا وكذا، لأنه مهما كان يبدو أن الجزيئة واعية، فإنها خاوية من القصد الهادف).

استمرت مناقشاتنا الهائمة على هذا النحو حتى يومنا هذا، نتبادلها في المطاعم، وفي مقاهي الشراب كلما جمعنا مؤتمر عالمي مع بعضنا البعض. كثيراً ما كنا نظن بأننا قد تغلبنا على المشكلة ـ ماذا يسبب تراكم النشواني ـ بيتا وكيف يمكن إيقاف العملية ـ إلى أن تظهر معطيات جديدة تستلزم إعادة صياغة كاملة. يصف سيسوديا، الذي هو الآن رئيس قسم الأحياء العصبية والأدوية والفزيولوجيا في جونز هوبكنز، الحال بأننا «نمضي وقتاً ممتعاً، ولكننا أيضاً مستعدون لتحدي بعضنا البعض. إذا اختلفنا مع بعض كثيراً، نذهب إلى المقهى ونشرب القهوة معاً».

لا داعِ للقول بأن أمام الحقل شوطاً طويلاً جداً قبل أن يتوقف كلَ سؤال من أن يقود لآخر. إذا حصل ذلك على الإطلاق. مع ذلك، فلقد قرر تحالف بريستول ـ سيبيا، كما قرر عدد ضخم من مصممي الأدوية، أن يغرفوا من نبع الأدلة

المتوفرة. اختاروا المُفرزة غاما كهدف لدوائهم، وهي واحدة من أنزيمين غير محددين يعتقد أنهما يحرران النشواني - بيتا. أبطئ من عمل غاما وقد تستطيع أن تؤخر من إفراز النشواني - بيتا. على ذلك فقد كانوا يعملون بناء على افتراض مزدوج: أن النشواني - بيتا الزائد هو بطل ألزهايمر المميت وقاتل العصبونات؛ وأن المفرزة غاما، والتي توجد فقط بالاسم، حيث أنه لم يعزلها أحد قط، هي الأداة التي تحرر النشواني - بيتا.



الشكل 12.1 البروتين الطليعي للنشواني بيتا ومواقع المفرزات. استهدف تحالف بريستول - سيبيا المفرزة غاما. رسم: روبرت د. موار

ظهر التصور لهذا المخطط بالذات ضد ألزهايمر في أواخر سنة 1990 خلال عاصفة ثلجية شديدة تحجب الرؤيا في لوسيفيل، كنتاكي، قبل أن يصل كومر وواغنر إلى سيبيا بثلاثة أشهر. عندما كان واغنر في جامعة كاليفورنيا في إرفاين، كان

قد بدأ بتكوين شركة موجهة نحو تطوير اختبار تشخيصي يكتشف تحرر النشواني ـ بيتا، وكان يبحث عمن يساعده في توجيه البحث وتمويله. أما كومر الذي كان حينئذ في بريستول، فقد كان يفكر بالتقاعد من بريستول بغرض وحيد وهو وضع نفسه تحت تصرف شركة متفرغة لإيجاد دواء لألزهايمر. كان قد انزعج من سير الصناعة الدوائية البطيء فيما يتعلق بعلاج الأمراض التنكسية. وعزز هذا الموقف، أنه كان شاهداً على إصابة أمه بالمراحل الأخيرة لألزهايمر وحالتها النباتية التي كانت تسوء باطراد. لم يكن وضع والده أفضل حالاً. كان أعمى، ومصاباً بمرض في العضلات يشبه باركنسون، وملزماً بالكرسي المتحرك بسبب عملية تبديل ركبة فاشل. كان كومر، الذي «خلق ليكتشف الأدوية»، مستاء أكثر من أي وقت مضى من مدى عجز الطب على تقديم أدوية للاضطرابات المتعلقة بالهرم. كان الظن بأن الناس يموتون لمجرد التقدم في العمر تبسيط لشر المرض، لأن أبويه كانا ببساطة يتساقطان من أشكال مرضية مختلفة تعزى كلها مع ذلك إلى الهرم.

عرف شخص الرجلين أحدهما على الآخر، وفي عطلة العيد، وبعد أن كان واغنر قد عاد إلى ولايته الأصلية لقضاء العيد في حين كان كومر على مقربة في إيفانسفيل يزور أهل زوجته، انتهزا الفرصة للقاء في بهو فندق حياة ريجنسي في لويسفيل. بينما كانت العاصفة الثلجية تعصف في الخارج تكلم

الشخصان مع بعضهما لمدة أربع ساعات. يذكر واغنر بأنه «تبلورت خلال اجتماعنا الأول فكرة المضي وراء الطرق التشخيصية والعلاجية لألزهايمر، كان لدى بيل خبرة في إجراء معاملات موافقة إدارة الطعام والأدوية وفي جمع الفريق اللازم. أما أنا فكانت لدي الخبرة في البروتين الطليعي للنشواني بيتا وفي النشواني - بيتا».

بينما يذكر كومر بأن «شركات الأدوية كانت تصنع الجيل الرابع والجيل الخامس من المضادات الحيوية، أو الجيل الثالث والجيل الرابع من مضادات الاكتئاب، وببساطة فقد كانوا لا يخطون أبداً بأي اتجاه إذا لم يكونوا يعرفون سبب المرض. وبالخاصة فإنهم قد بقوا بعيداً عن أمراض التنكس العصبي، لأنهم لم يكونوا يعرفون من أين يبدأون وكانت المجازفة المالية كبيرة. لكن كليات الطب الجامعية كانت تقدم الأدلة، ومع أنه لم يثبت أي شيء بعد، فقد كنا أنا وستيف متفقين على أن الأمر يستحق نقل التفكير إلى مرحلة اكتشاف الدواء - بملاحقة ألزهايمر بإبطاء إنتاج النشواني بيتا. الأفضل أن يكون لدينا مركبات من أن يكون لدينا نظريات».

كان كومر، الأكثر لياقة بحكم أنه أصغر بعشرين سنة من واغنر، نشيطاً جداً في قاعات اجتماع مجالس الإدارة قدر نشاطه في ملعب التنس. كان يطلق عندما يتحدث عن اختراع الدواء العنان للتفاؤل، كما كان يفعل واغنر، وكما كان يفعل معظمنا.

إن حل المشاكل المتعلقة بصناعة الأدوية كان يعتبر بأنه لا يوجد أي مزلاج حاجز، من منطلق أن «هذا ـ يمكن ـ أن ـ ينجح»، ويمكن تخيل مقدار الطاقة التي كانت تتولد من الرجلين في بعد ظهر ذلك اليوم المثلج.

بعد اجتماع كومر وواغنر الأولي في أواخر سنة 1990، رتبت الكثير من الأمور في وقت قصير جداً. كان مدراء سيبيا يبحثون عن قيادة جديدة وموجه لشركتهم. كانت سيبيا، وهي إحدى أقدم مؤسسات التكنولوجيا الحيوية في البلاد، قد أنشأت سنة 1981 من قبل فريدريك دي هوفمان رئيس مؤسسة سولك، وقد جاء اسم سيبيا من الحروف الأولى بالإنكليزية لمؤسسة (سولك للتكنولوجيات الحيوية وشركائها الصناعيين)، وكانت سيبيا التي يسميها كومر «الولد الأول لسولك» تنفذ عقود أبحاث لشركات كبيرة، ولم تزدهر في الواقع لتقوم بمشاريعها الخاصة. انتهى المطاف بمجلس إدارة الشركة، الذي كان يريد أن يعيد الشباب إلى سيبيا، ليس فقط بأن يشتري شركة واغنر الغرة وتعيين واغنر مديراً علمياً فحسب، بل عينوا أيضاً كومر ذا الخبرة الواسعة رئيساً جديداً لسيبيا والباحث الأساسي فيها.

وهكذا ولدت شركة سيبيا جديدة للعلوم العصبية، وهي الشركة التي تطور بشكل أساسي الأدوية صغيرة الجزيئات التي تستطيع أن تتجاوز الحواجز داخل ـ الجسم بنجاح أكبر من الأدوية كبيرة الجزيئات. كان حوالي 50 في المئة من الجهد

المستكشف للدواء يبذل في أدوية ألزهايمر، مع برامج إضافية تستهدف الحالات العصبية التنكسية. كان العنصر الجوهري لتقدمها هو أحدث طرق الاختبارات الحيوية والطرق الآلية. المسح الواسع ـ الفحص السريع لعدد كبير من المركبات لتقييم قدرتها على تعديل هدفاً حيوياً معيناً. الكيمياء التركيبية ـ الصنع السريع لمركبات جديدة.

الكيمياء الطبية ـ ضبط تكوين المركب للتأكد من أمثل سلامة وتوزع في الجسم وانتقائية وقدرة عندما يستهدف عملية حيوية معينة. إن هذه القدرات أمر أساسي في عالم اكتشاف الأدوية المتقد النيران. كان على سيبيا، وهي شركة تكنولوجيات حيوية قديمة، أن تعزز قوتها في كل مجال من المجالات.

ثم جاء الاكتشاف الذي يمثل نقطة تحول سنة 1992 الذي أقنع عدداً كبيراً من المؤسسات الدوائية بأن تعمل بجدية على ملاحقة النشواني ـ بيتا. فكما تم إدراكه فجأة، فإن النشواني بيتا لم يكن مجرد منتجاً ثانوياً يحصل بسبب خلل خلوي، بل كان جزيئاً تفرزه الخلايا في كامل أرجاء الجسم. ولا يشكل خطراً إلا عندما يتراكم في الدماغ . وحيث أنه كان يعتبر في الماضي ظاهرة متعلقة بالمرض وخاصة بالدماغ، فقد كان الظاهر أنه صعب المنال. أما الآن فقد صار باستطاعة الباحثين أن يأخذوا عملياً أية خلية ويزرعونها في طبق، ومن ثم يلقون عليها المركبات المختلفة، آملين بأن يجدوا أن واحداً منها على الأقل

يعيق إفراز الخلية للنشواني ـ بيتا.

كان ذلك بالنسبة لشركة بريستول ـ ميير سكويب والشركات الدوائية الأخرى بمثابة ضوء أخضر مهم جداً للانطلاق. وكما يلاحظ كيڤن فيلسنشتاين، وهو عالم أحياء جزيئية وعالم أساسي في بريستول فإن هذا الاكتشاف قد «غير محور تركيزنا، كان لدينا أربعة علماء أحياء فقط يعملون على ألزهايمر، ولكن عندما أدركنا أننا نستطيع أن نقيس النشواني ـ بيتا فكأن ذلك كان يقول لنا بأنه يجب أن نحاول أن نصمم نموذجاً ماسحاً» لمثبط للنشواني بيتا. (بينما في شركات دوائية أخرى، فقد رأت الإدارة العليا أن الجري وراء النشواني ـ بيتا يحمل مخاطر كبيرة، وأوقفوا محاولات الكيميائيين.) وظفت بريستول المزيد من الكيميائيين، وبدأ فريق بريستول الماسح، الذي يعمل في مركز أبحاث الشركة في والينغفورد في كونيكتيكت يمسح بشكل عشوائي المواد الموجودة في مكتبة بريستول والمكونة من مئات الآلاف من المركبات بحثاً عن جزيء يمكن أن يثبط عمل المفرزة بيتا أو غاما المفترض أنهما يحرران قطعة النشواني ـ بيتا. كانت شركة بريستول، مثلها مثل الشركات الأخرى الكبيرة، قد جمعت ثروة من المركبات الكيميائية من العدد الذي لا يحصى من المشاريع التي أجريت عبر السنين، وكان معظمها قد صنع في المختبرات وليس طبيعياً. لم يمض وقت طويل حتى استطاع كيميائيو بريستول أن

يصيبوا بعض الأهداف ـ مركبات مثيرة للاهتمام يمكنها مبدئياً أن تقلل من إنتاج النشواني ـ بيتا. كان يبدو أن المركبات التي وجدت تبطل بالذات عمل المفرزة غاما في قص البروتين الطليعي للنشواني بيتا.

وفي الطرف الآخر من البلاد، كانت سيبيا بشكل مماثل تجرب في مكتبتها الأكثر تواضعاً، بحثاً بشكل أساسي عن جزيئات قد تعيق المفرزة بيتا. كانت تلك هي نفسها المفرزة التي اعتقد جورج غلينر أنه قد أمسك بها، مع أن مختبره بعد وفاته لم يقدم أي دليل مقنع على ذلك. وفي بحثها، كما تفعل شركات التكنولوجيا الحيوية، عن شركة دوائية كبيرة قادرة تدعم عملها، أثارت سيبيا إعجاب بريستول. يقول فيلسنشتاين بأن «الشعور العام كان بأن سيبيا شريك جيد لنا. لقد كانوا يعملون على المفرزة بيتا بشكل كامل تقريباً، بينما ساقتنا مركباتنا نحو المفرزة غاما. ولذلك فها نحن برنامجان متوازيان ملتزمان بإيقاف عملية إنتاج النشواني ـ بيتا. يمكن لهذا التعاون أن يزود بريستول بيد عاملة أكثر مما يتوفر لدينا ويمكنه أن يساعد في مشروعنا للنشواني ـ بيتا».

وفي الحصيلة شكلت بريستول الضخمة شراكة اتحادية مع سيبيا الصغيرة في صيف سنة 1995. كان كيفن فيلسنشتاين هو المشرف على العملية، وكان مسؤولاً أمام بيري مولينوف، نائب رئيس قسم اكتشاف الأدوية في مجال العلوم العصبية.

لم تكن بريستول وحدها على الإطلاق. بحلول منتصف العقد كانت شركات نوفارتيس، وإيلي ليلي، وفايزر، وبارك ـ ديفيس، وفارماسيا وأبجون، وسميثكلاين بيتشام، وهويست ماريون روسيل، وكل شركة أخرى عملاقة تقريباً في مرحلة أو أخرى من بحثها في النشواني ـ بيتا و/أو البروتين النشواني. وكما فعلت بريستول، فإن بعضها اختار شريكاً تكنولوجياً حيوياً ليسهل البحث. كانت محاولة التدخل بنشاط المفرزات القاطعة خطة واحدة فقط من الخطط المطبقة. كانت المناهج الأخرى تتضمن إيجاد مركبات يمكنها أن تمنع النشواني ـ بيتا الموجود مسبقاً بشكل زائد من التراكم في بروتين نشواني، أو تسهل تفككه، أو تشجع على التخلص منه من الدماغ.

كانت الكثير من الشركات الأخرى توسع مراهناتها بتطوير، إضافة إلى دواء نشواني ـ بيتا أو أكثر، مركبات تستهدف أهدافاً تتعلق بألزهايمر مختلفة تماماً. أدوية تحافظ على المواد الكيميائية في الدماغ أو تستبدلها. أدوية تعزز عوامل نمو العصبونات. أدوية تخفف الالتهاب الدماغي. أدوية تتحكم بتدفق الكالسيوم إلى العصبونات المريضة. أدوية تقمع ثورة الجذور الحرة الدماغية. كان هناك في الطريق أيضاً خطط لاستبدال خلايا الدماغ المفقودة بخلايا جذعية عصبية، وهي الخلايا الناشئة التي تصبح عصبونات. كلما زاد عدد الأهداف والطرق التي تتعقبها الشركة، كلما زادت فرص الشركة في

تحقيق إصابة قريبة من مركز الهدف. لكن الكثير من هذه الجهود، حتى لو نجحت، لا تقوم بأكثر من تخفيف الأعراض والعواقب المتردية للإمراضية. كانت مداخلة النشواني ـ بيتا هي المقاتل الحقيقي، حيث كما هو مفهوم، فإن النشواني بيتا هو المصدر الأساسي في أعلى التيار لعدد كبير من الكروب الموزعة في أسفله.

أغري عدد من شركات التكنولوجيا الحيوية الصغيرة بالنشواني ـ بيتا إلى درجة أنهم جمعوا كمية كبيرة من المال وجازفوا بالانطلاق لوحدهم، بدون شريك متحد. في معظم الحالات.

كانت الغلة المأمولة في آخر الخط هي أنه إذا أظهر برنامجهم في المسح أو دواءهم الوليد أية جدارة، فإن شركة كبيرة ما سوف تشتريهم وتنشط أعمالهم لينطلقوا بعربة ذهبية لمّاعة في أرجاء السوق. وعلى العكس تماماً، فإن سيبيا لم تجازف بأي قدر من المال. بدلاً عن ذلك، سعت للحصول على رأس المال عبر عقود مع الشركات الكبيرة، حيث كان المدراء يفضلون نسبة أقل من الأرباح من أن تمتلكهم شركة أخرى.

إن شغف مثل هذا العدد الكبير من الشركات، الكبيرة والصغيرة، بالمراهنة بنسبة كبيرة على محاصرة النشواني ـ بيتا ليس لغزاً محيراً. هناك قاعدة معتمدة في عالم الصناعة الدوائية

اليوم تقول بأنه إذا كان يبدو أن المنتج المفترض لن يحقق مبيعات بمقدار 100 مليون دولار في عامه الثالث في السوق، فإنه لا يستحق التطوير. كانت التوقعات حول دواء مفيد في ألزهايمر تفوق ذلك بكثير. يقول لاري ألتستيل وهو عالم متقدم سابق في إيلي ليلي بأنه «من غير المتوقع أن دواء فعالاً ضد ألزهايمر سيحقق مبيعات ببليون دولار منذ إطلاقه، ولكن إذا ثبت أنه فعال وآمن وسهل الاستعمال وثبتت المعايير الأخرى فإن مبيعاته السنوية القصوى يمكن في النهاية أن تكون في معدلات أكثر من بليون دولار». توقع آخرون أرقاماً أعلى حتى لمجمل المبيعات السنوية ـ بمعدل من 2 إلى 6 بليون دولار. من بين جميع الأدوية المتوفرة في العالم، لا يحقق إلا عدد معدود على الأصابع مبيعات أكثر من بليون دولار. إن البروزاك، على سبيل المثال، وهو مضاد اكتئاب تصنعه إيلي ليلي وهو واحد من أكثر قصص النجاح شهرة في الصناعة الدوائية، يجلب دخلاً سنوياً في حدود 3 بليون دولار.

ربما لم تكن الصناعة الدوائية قادرة على التنصل من المغامرة على النشواني ـ بيتا. نشرت مجلة الاقتصادي سنة 1998 تقريراً يقول بأنه «لا يوجد أي خلاف على أن شركات الأدوية الكبيرة تحتاج إلى تحسين إصدارها لأدوية جديدة»، لكي تحافظ « على مُعدل نمو الدخل الإجمالي الحالي البالغ 10 في المئة بدون اللجوء إلى المزيد من الاندماجات»، وأن

الشركات العشر الكبرى «يجب أن تزيد في إنتاجيتها عشرة أضعاف». لا يوجد مكان للإنجازات الصغيرة. ولكن، ماذا لو، أن في حالة مثبط النشواني ـ بيتا، ذهبت الجهود الهائلة وبلايين الدولارات التي بذلت على مجرد نظرية وافتراض وادعاء لا يزال تجريبياً هباء منثوراً؟ ماذا لو لم تحقق حاصرات النشواني ـ بيتا هدفها؟

يعلق ليون ثال، رئيس قسم العلوم العصبية في جامعة كاليفورنيا في سان دييغو بأنه «بعد عشر سنوات من الآن، قد ننظر إلى الوراء ونقول، يا صاح، لقد كنا أغبياء، يبدو أن إمراضية ألزهايمر ترجع إلى المعالجة السيئة للنشواني ـ بيتا. مع ذلك لا ندري ما إذا كان ألزهايمر يحصل بسبب سبب واحد أو عدة أسباب». الهرم إضافة إلى العرق إضافة إلى مخاطر البيئة إضافة إلى تراكم النشواني ـ بيتا إضافة لبروتين التاو غير الطبيعي إضافة للالتهاب إضافة للشدة التأكسدية ـ ربما تتسبب الإمراضية عن كامل الحصيل.

مع ذلك، فإن معظمنا كان ينظر إلى النشواني ـ بيتا على أنه العامل السمي الأساسي. إن الدليل على قوة نظرية ما، هي أن تكون جاهزة لأن توضع موضع الاختبار، وعندما وحدت بريستول وسيبيا قواتهما في منتصف سنة 1995، كانت النظرية النشوانية تبدو ناضجة من ذلك المنظور. مع أننا لم نكن نستطيع أن نكون متأكدين بشكل مطلق أن الببتيد النشواني ـ بيتا هو

العنصر السمي في المرض، فقد كانت النظرية الشائعة تفترض أنه أول ما تبدأ هذه الببتيدات بالتجمع الذاتي لتشكل أليافاً صغيرة، فإنها تكون صغيرة إلى الحد الذي تستطيع معه الوصول لأركان وشقوق الجدار الخارجي، وبالتالي ابتداء الآلية القاتلة داخل الخلية. ومع تجمع الليفات أكثر، فإنها قد تصبح أكبر من أن تثبت لنفسها موطئ قدم للقتل وتفقد بذلك سميتها. ظهرت مجموعات تمضي كامل وقتها في دراسة تراكم النشواني ـ بيتا، مع اهتمام خاص بنمط النشواني بيتا 42 الأطول، والذي هو على ما يبدو أكثر فتكاً والذي يتراكم بسرعة كبيرة.

كان هناك، ضمن الباحثين في النشواني أنفسهم، جدال فيما إذا كانت اللويحات بحد ذاتها سمية. كان الكثير يشعر ـ وأنا من بينهم ـ بأنه عندما يشكل النشواني ـ بيتا اللويحات الناضجة، فإنه يفقد سميته. لكن علماء آخرون كانوا يعتقدون بأن اللويحات تشكل مجمعاً يمكن أن يكون سمياً.

كان مما دفع النظرية النشوانية إلى أن تختبر، وجود معلومات حيوية كافية، وأكثر مما يكفي من الحوافز المالية. لكن ربما كان أكثر ما يحث الباحثين هو الإلحاح الطبي المتزايد لإيجاد معالجة فعالة ضد ألزهايمر. يقول بيل كومر بأن «إدارة الطعام والأدوية كانت منذ فترة من الزمن تحت ضغط مستمر، حيث أن ألزهايمز قد انتقل إلى رأس قائمة الأمراض الاجتماعية». واستمرت قصص المشاهير الذين أصيبوا بألزهايمر

تصب الزيت على نار الدعاية ضد المرض. عندما قدم الرئيس السابق رونالد ريغان في 5 تشرين الثاني سنة 1994 رسالته الخطية إلى الشعب يعلن فيها بأنه مصاب بألزهايمر، ارتقى الإدراك العام لهذا المرض القاتل إلى مستويات أعلى.

حيث أن الأمريكيين المتقدمين في العمر كانوا القسم من الأمة الذي يتزايد أكثر من غيره، فقد كان ألزهايمر على الدوام في تزايد مستمر. توقع البعض أنه قد ينتقل قريباً من المرتبة الرابعة بين أكثر أسباب الوفيات إلى المرتبة الثالثة، متجاوزاً السكتة الدماغية، حيث أن الأدوية التي تعوق دون حصول السكتة قد أثبتت فاعليتها الكبيرة. ما لم يتم الوصول إلى علاج ناجع، فإن عدد الأمريكيين المصابين بألزهايمر سوف يتضاعف ثلاث مرات، حسب التقديرات، إلى أن يصل إلى 14 مليون شخص في سنة 2050 أو قبل ذلك. توقع البعض بأن ألزهايمر سيصبح أكثر الأمراض تزايداً في العالم المتقدم. إن الذين ولدوا في فترة ازدهار الولادات بعد الحرب العالمية الثانية قد بدأوا بالوصول إلى عمر الخمسين، وهم يرون ألزهايمر أمامهم وكأنه فيروس إيبولا المخيف الذي ينتظر أن يصيبهم.

(كما تدل التقارير اليوم، فإن 4 ملايين أمريكي مصابون بداء ألزهايمر، بالمقارنة مع 12 إلى 14 مليون ذكرت التقارير وجودهم في أنحاء العالم). قد يكون الرقم المنخفض في أرجاء العالم يعكس قلة الإخبار عن الحالات في البلدان الأخرى، و/

أو بسبب أنه لدى الولايات المتحدة مجموعة سكانية أكثر تقدماً في العمر من الكثير من البلدان، حسبما تقول جمعية ألزهايمر).

لا داع للقول بأن التكاليف العاطفية التي يسببها ألزهايمر للمرضى، وعائلاتهم، والأشخاص الآخرين الذين يقدمون الرعاية تصل إلى حد لا يمكن حسابه. إن ما يمكن حسابه هو تكاليف الرعاية الصحية، والتي تبلغ بالنسبة لألزهايمر حدود 100 بليون دولار سنوياً. بالطبع، فإن قيمة التكاليف ستزداد مع زيادة انتشار المرض. أما التكاليف غير المباشرة فقد كانت أكبر بكثير ـ نقص إنتاج الشركة، على سبيل المثال، بسبب الإجازات التي يأخذها الموظفون للعناية بفرد من أفراد العائلة مصاب بالمرض.

باختصار، فقد أصبح واضحاً أكثر فأكثر يوماً بعد يوم كم يسبب المرض من إفلاس للعائلات، وعبء على دور التمريض، واستنزاف للقوى العاملة للأمة، وسخرية بالنظام الصحي الذي لا تغطي فيه الحكومة الفيدرالية، ولا حكومة الولاية، ولا الضمان الخاص النفقات التي يحتاج إليها مريض ألزهايمر على مدار الساعة، لسنين متعددة. يعلق بول رايا من جمعية ماساتشوستيس لألزهايمر بأن «المعونات الموفرة لمرضى ألزهايمر قليلة جداً. والقليل من المرضى فقط مؤهل لنظام العناية الصحية أو نظام المعونة الصحية». إن حقيقة أن 70 في

المئة من المرضى تتم العناية بهم في المنزل من قبل أفراد العائلة لسنين كثيرة وكثيرة يقدم صورة كئيبة تنتاب الشخص عن أناس من المفروض أنهم قد وصلوا إلى «سنيهم الذهبية». يتابع رايا بأنه «في الحالة الاعتيادية في المنزل، فإن السيدة التي عمرها خمس وسبعين سنة تعتني بزوجها ـ رافعة إياه إلى حمام الاغتسال، ومطعمة إياه، ومبدلة لحفاضه، وهي تشعر بالأسى على فقد الشخص الذي كانت تعرفه يوماً ما».

أما في المشهد الدوائي، فإن الدواء الوحيد الذي أقرته إدارة الطعام والأدوية حتى الآن لا يجدي كثيراً ـ مثبطات الكولينإستراز. مضى عشرون سنة منذ أن حصل العلماء على أول دليل على المشاكل الكيميائية الحيوية في المرض ـ أن مستويات الأستيل كولين تنخفض بشكل كبير في الدماغ بسبب تخرب العصبونات الكولينيرجية. وصل أول مثبط للكولينإستراز، الكوغنكس، إلى السوق سنة 1993 بعد أن تخطى ببطء طريق الإنتاج الإقرار المرهق. أما الدواء الثاني، أريسبت، الذي تصنعه إياسي، وهي شركة دوائية يابانية، والذي رخص في هذه البلاد لشركة فايزر، فإنه قد حصل على موافقة إدارة الطعام والأدوية فقط سنة 1996. أبدى الدواء أعراضاً جانبية أقل من الكوغنكس وكان فعله أفضل في بعض المرضى. أما الآن فإن الأدوية التي تعالج العجز الكيميائي العصبي قد أخذت رتبة متأخرة خلف الأدوية التي قد تمنع فقدان

العصبونات. مع ذلك، فإن دزينة من الأدوية الكولينيرجية الأخرى لا تزال تترهل في مسيرة التطوير، وبعضها أصبح قريباً من رؤية النور. من المتوقع أن تستطيع أدوية الجيل الثاني أن تقدم كمية أكبر من دفقة فعالة من الأستيل كولين لمناطق الدماغ الأكثر تأثراً بالمرض.

إضافة إلى مثبط النشواني ـ بيتا الذي كانت تدعمه بريستول، فإن شركة سيبيا كانت تعمل على معزز للأستيل كولين. وحسب ما ظهر في عمله على الجرذان، فقد كان من المتوقع أن يقدم الدواء زيادة بخمسة وعشرين ضعفاً في الأستيل كولين في الحصين بالمقارنة مع الأريسبت الأقل فاعلية، حسبما يقول كومر. ما هو الأمل؟ أن يستطيع الدواء أن يجعل المرضى يستفيدون أكثر ما يمكن مما بقي لديهم. يقول كومر بأنه «إذا أصيب شخص بالمرض، فقد يكون الوقت قد تأخر لعلاج الإمراضية المسببة، وباستعمال دواء الأستيل كولين، فإننا نستطيع على الأقل أن ننشط العصبونات الباقية وأن نحاول أن نزيد الاتصالات بين العصبونات وربما أن ننقذ بعضاً منها».

كان لدى فريق بريستول الجبار القدرة على مسح آلاف من المركبات كل أسبوع، وذلك بمسح مكتبة بريستول من المركبات الدوائية العملاقة بسرعة هائلة بحثاً عن مركب يمكنه أن يوقف

نشاط المفرزة غاما بدون أن يعرف الباحثون هويتها، من أجل قهر المجرم السام ـ النشواني ـ بيتا ـ بدون دليل واضح على سميته! (بنهاية العقد، فإن الشركة، مثل نظيراتها، استطاعت أن تمسح ما يعادل 100,000 مركب كل يوم). كم هذا مختلف عن مجرد عقد مضى عندما كان الكيميائي، المقيد بالخلط اليدوي للمواد الكيميائية، محظوظاً إذا استطاع أن يختبر فاعلية ثلاثين أو أربعين مركباً في السنة ـ وقد تباطأ عمله أكثر حتى بالحاجة لصنع المركبات أولاً بمشقة.

لم يمض وقت طويل حتى توصل قسم الكيمياء في بريستول، الذي يرأسه ديڤيد سميث، بتوجيه عدد من «الضربات» الجديدة للمفرزة ـ غاما ـ مركبات ممكن أن تكون مرغوبة. يشرح الكيميائي بين مونوز الذي كان يعمل كنظير سميث في سيبيا بأنه «عادة من أجل كل 10,000 مركب تفحصه، تتوقع إصابة واحدة، لا تحصل على الكثير من الإصابات، ولكن الإصابات التي تحصل عليها تكون عادة جيدة، وإذا كنت عالماً من الطراز الأول، فإنك تنطلق وتجري بسرعة كبيرة».

كانت اثنتان من الإصابات تبدوان واعدتين بشكل جيد. أبقت بريستول إحداهما في مختبراتها للمستقبل، بينما أرسلت الأخرى إلى سيبيا لمزيد من التطوير. هنالك، تحت توجيه ستيف واغنر، مدير الكيمياء الحيوية، مع اتصالات متكررة بين

الشركتين الكبيرة والصغيرة، انطلقت فرق سيبيا التي تعمل في المختبر (أنابيب الاختبار)، وفي الأحياء (الخلايا والفئران) تبدأ العمل. إن تحويل «الإصابة» الموفقة إلى دواء يتناول ويصل الدماغ ويبطل عمل المفرزة غاما ويبقى في الجسم لعدة ساعات كان يتطلب معالجات لا حصر لها من قبل كيمائيي الأدوية. بمساعدة محطتي الكومبيوتر «هومر» و «ليسا»، كان لا بد من إعادة تصميم مركبهم عدة مرات ـ عملية لا نهاية لها يتم فيها استبدال وتبديل الوحدات الكيميائية ـ للحصول على التأثير المرغوب فيه في مزارع الخلايا، ثم الفئران، ثم أخيراً البشر. تقول ماريا كوناس بأنك «قد تظن أن ذلك ينتجع عن عبقرية، لكن الأمر ليس كذلك، يتطلب الأمر الكثير من العمل المضني وقليلاً من الحظ. بدون ذلك المقدار القليل من الحظ، يمكنك أن تعمل حتى الفناء ولا تصل إلى أي نتيجة».

يعلق مانوز بأن «التحدي هو أن تصمم جزيئاً، يمكنك كما تفعل بالمفتاح أن تهزه عبر ريش القفل المختلفة. تريد أن تمتلك مفتاحاً ينزلق على كامل أسنان القفل ويفتح باباً واحداً فقط، وليس عدة أبواب». إن أصعب حواجز الجسم تشتمل على الكبد، وهو عضو الجسم الأساسي المسؤول عن إزالة السموم، والذي قد يبطل فاعلية الدواء أو أن يتأذى بسميته؛ والحاجز الوعائي الدماغي الذي يوقف بكفاءة الجزيئات الكبيرة من دخول الدماغ. يقول مانوز بأن «الحاجز الوعائي الدماغي لا

يرحم، إنه يحمي الدماغ، ولكنه عائق لتصميم الأدوية. يمكنك أن تصنع مثبطات بديعة، لكنها لن تجتاز بالضرورة ذلك المنعطف». إذا أضفت سلاسل جانبية كثيرة لتجعل الدواء يتخطى عوائق أخرى، فقد تجد أنه سيتثاقل إلى الأرض. حتى ولو وصل إلى الدماغ، فإن عليه أن ينجو من التشتت وأن يصل إلى عصبونات في الحصين والقشر والمناطق الأخرى التي يهاجمها ألزهايمر. ثم على المرء أن يأمل بأن الجزيء سوف يهرب من بعض العضويات المعينة في الخلايا التي تخرب الجزيئات، وإلا، فكما يقول مانوز فإن دواءك سينفجر مختفياً». وأخيراً، بعد أن يصل الدواء قريباً من آليات عمل المفرزة غاما، فإنه يجب أن يملك النوعية والقوة الكافيتين للقيام بعمله المرغوب.

يعلق ستيف واغنر بأنه «لم يقم أي شخص بمثل هذا العمل من قبل ـ محاولة أن يعطي دواء يقطع كامل الطريق من الفم إلى الدماغ والذي يمكنه أن يجعل قطعة من البروتين تختفي غائبة». إن الأدوية التي صممت للدماغ كانت بشكل تقليدي تهدف إلى إما زيادة أو إنقاص مستويات المواد الكيميائية المختلفة.

في الأشهر الأولى من سنة 1997، كانت المجموعات الأخيرة من المركبات التي عملت عليها بريستول و سيبيا تظهر النشاط المطلوب في أنابيب الاختبار. لم تعد الخلايا تنتج حتى

نصف ما كانت تصنعه من النشواني ـ بيتا من قبل. وبينما كان يملأهما القلق، بدأ فريقا العمل المخبري في كل من المؤسستين يختبران هذه المركبات الأخيرة على الفئران التي عدلت وراثياً لتنتج النشواني ـ بيتا، والتي ملأت بقع الكرات النشوانية دماغها.

في أوائل سنة 1997، كان الباحثون في مركز أثينا للعلوم العصبية في جنوب سان فرانسيسكو يعملون بشكل مماثل على مركبات يأملون أنها ستوقف إنتاج الببتيد النشواني ـ بيتا في ألزهايمر. أعلنوا أن لديهم برنامجاً مخصصاً تجاه المفرزتين بيتا وغاما. في الواقع، كان سعيهم وراء المفرزة غاما، بالاشتراك مع إيلي ليلي، قد بدأ منذ عدة سنوات، مع أن الشركتين تكتمتا حوله. بعد أن اشترتها مؤسسة إيلان التي تقع إدارتها في دبلن سنة 1996، فقد صارت أثينا في الوقت الحاضر قسماً حراً من إيلان.

عندما أسس كيڤن كينسيلا أثينا قبل عشر سنوات، فقد فعل ذلك لسبب واحد هو تطوير وسائل تشخيص وعلاج ألزهايمر. حتى أن الاسم الذي اختاره كنسيلا لشركته ـ أثينا، الكائن الذي نشأ من رأس زيوس ـ كان إشارة إلى الدماغ. إن القفزة الإيمانية واعتقادها أن ألزهايمر يمكن أن يعالج، أعطيا

أثنيا سمعة حسنة مرموقة في تاريخها القصير نسبياً. لقد عملت كاستشاري فيها في أيامها الأولى، وأعجبت مثل الكثير من الآخرين بما يمكن لأثينا أن تحققه. خلال تلك المدة بدأ ما ثبت أنه صداقة طويلة الأمد مع عالمها المتقدم، ديل شينك. سرعان ما أدركت أنه إذا كانت مهارات شينك الاستراتيجية ككيميائي حيوي تماثل مهارته في الشطرنج التي وصلت لحد البطولة في المسابقات، فإن ذلك سيضع المرض موضع المنال. في أول لعبة شطرنج لنا، وضع كل منا كرهان كل شيء يملكه - كل شخص في مختبرينا، وجميع معدات المختبر والأشياء الشخصية، حتى أحذيتنا - والتهمني في خمس دقائق سريعة. بقينا نلعب الشطرنج منذ ذلك الوقت - عبر البريد الإلكتروني، أو على الرقع المحمولة عندما كنا نلتقي في المؤتمرات. ومما يثير الإحباط، هو أنني لم أغلب شينك أبداً، إنما تعادلت معه - مرة واحدة فقط.

بحلول سنة 1997، كانت أثينا قد وسعت نشاطها ليشمل أمراضاً أخرى، ولكن علماءها كانوا حتى ذلك الوقت سباقين في مساهمات كثيرة لأبحاث ألزهايمر. من بين ما ساهموا فيه كان كشف أن النشواني - بيتا هو ببتيد طبيعي، وليس بروتيناً ضالاً؛ ونظرية أنه لا بد من وجود مفرزة تقسم النشواني - بيتا بشكل مفيد إلى نصفين، مما يوحي بوجود مفرزتين أخريين تحرران النشواني - بيتا الكامل. كان يمكن للمرء أن يشعر بأن

التقدم حتمي، خاصة وأن أثينا كانت تملك بحوزتها أول نموذج لفأر ينتج النشواني، مما يقدم أرضاً خصبة لأي دواء يمكن أن يخترعوه.

كانت أثينا في الأخبار مؤخراً لأنها أطلقت أول اختبار تشخيصي لألزهايمر. يعتمد الاختبار على الإيبوليبوبروتين 4، وهو النمط الجيني الذي يزيد كثيراً من خطر إصابة الشخص بالشكل المتأخر البدء من داء ألزهايمر. كانت أثينا قد حصلت على ترخيص لبراءة اختراع الإيبوليبوبروتين من آلانِ روزيز وزملائه في جامعة ديوك. تم اختبار الإيبوليبوبروتين 4 على المرضى في مجال البحث لعدة سنوات، لكنه أصبح متوفراً الآن في المجال التجاري، وكان يخشى بأن يساء استخدامه حيث أن وجود الإيبوليبوبروتين 4 في مجين شخص ما ليس واسماً أكيداً لداء ألزهايمر. في ربيع سنة 1996، ظهر تقرير في مجلة لانست كتبته المؤسسة القومية للهرم وجمعية ألزهايمر ـ مجموعة عمل مدعومة، كنت أحد أعضاء اللجنة فيها ـ يحدد خطوط التوجيهات. خلص التقرير إلى أن الاختبار يجب أن يجرى مترافقاً مع الاستشارة الجينية والنفسية المناسبتين. ولا ينبغي بأي حال من الأحوال أن يستعمل الإيبوليبوبروتين 4 كاختبار وحيد للمرض.

حتى عندما يستعمل اختبار الإيبوليبوبروتين 4 للتفريق بين الأنواع المختلفة من الخرف، فإنني أشعر بأن المنطق وراء ذلك

يبقى ضعيفاً. إذا كان لدى الشخص هذا النمط من الجينة، فقد يخمن من ذلك أن سبب الخرف هو ألزهايمر، لكن ذلك ليس أكيداً. وحيث أن ذلك لا يحل أية مشكلة، فإن الشخص وعائلته يصبحان أكثر فأكثر قلقاً. إذا وجد الإيبوليبوبروتين 4 في خلايا شخص ما، فإن القلق الآخر هو أن أفراداً آخرين في العائلة قد يكونون عرضة للخطر ـ مع ذلك، وفي الحقيقة، فإن ذلك قد لا يكون صحيحاً.

بالإضافة إلى تطوير الأدوية التي تعمل على المُفرزات، ففي الأشهر الأولى من سنة 1997 كانت أثينا تعمل على مسار مختلف جداً ـ قد يصفه البعض بأنه افتراضي جداً ـ لمحاولة احتواء النشواني ـ بيتا في الدماغ. نشأت الخطة منذ أمد بعيد عندما اجتمع نفر من علماء أثينا المتقدمين، بمن فيهم ديل شينك، في جلسة للتفكير والنقاش. يذكر شينك بأننا «كنا نعصر أدمغتنا بحثاً عن مداخلات علاجية أخرى يجب أن نحاول فيها. كنت أفكر في نفسي، كم أتمنى لو كان لدينا طريقة لوضع إسفنجاً في الدماغ لسحب النشواني. كان اللقاح ليكون أمراً رائعاً لولا أن الحاجز الوعائي الدماغي لا يسمح له بالدخول للدماغ». لأن الجميع كان يعتقد ذلك، لم يحاول أحد أن يطور لقاحاً لآفات الدماغ، حسبما يقول شينك.

تجرأ وطرح نزوته الفكرية على زملائه. ماذا لو حاولنا أن نلقح الفئران المنقولة الجينات ضد النشواني؟ كان يمكنهم أن

يحقنوا النشواني ـ بيتا 42 البشري في عضلة الفأر الخلفية، مما يؤدي إلى تحريض ارتكاس مناعي قد يعطي أضداداً كثيرة قد تستطيع أن تتسلل متجاوزة الحاجز الوعائي الدماغي وتحرض الخلايا الدبقية على التخلص من تراكمات النشواني ـ بيتا. قوبل اقتراحه بنظرات الشك وحتى ببعض الضحكات الخافتة. كانت اللقاحات تعطى عادة ضد الأمراض الفيروسية مثل شلل الأطفال والحصبة. ألقاح ضد مرض غير انتاني؟ يجرب في الفأر؟ ويقصد منه الدماغ البشري؟ تلك رمية طائشة! كانت إحدى نقاط الجدال هي أنه لن تجتاز كمية كافية من الأضداد الحاجز الوعائي الدماغي. رد شينك بالاستشهاد بالأدلة المنشورة في التقارير الطبية بأن كمية صغيرة على الأقل من الأضداد تعبر إلى الدماغ في كل من الفئران والبشر.

على الرغم من أن خطة شينك بدت بعيدة المنال، فقد وافق الآخرون على تجربتها. يذكر شينك بأن ثقتهم في الأمر كانت ضئيلة إلى درجة أن التفكير العام كان أنه ربما تلتقط بعض الأفكار من دراسة تدهور الحيوان. في وقت متأخر من ذلك اليوم، عندما عاد شينك باقتراحه إلى مختبره، وضعوا بطاقة في الزاوية من لوحة إعلانات المختبر المخصصة للنزوات الصارخة.

حسب شينك، فلأن اللقاح لم يعط سوى أولية قليلة، فقد كان في مجرد مرحلة الانطلاق في بداية سنة 1997 اشتمل نظام

البحث على حقن ببتيدات النشواني ـ بيتا 42 المتراكمة مرة كل شهر في العضلة الخلفية للفئران اليافعة جداً إضافة للفئران المتوسطة العمر والتي عدلت وراثياً لتنتج مستويات عالية من النشواني ـ بيتا. يستغرق الأمر عدة شهور قبل معرفة ما إذا كان للقاح أي أثر. كان تفكير شينك، بأنه لو نجح اللقاح بمعجزة ما، فإنه قد يمنع تشكل التراكمات النشوانية وربما يحطم التراكمات الموجودة مسبقاً. مع أن الكثير منا كان يعتقد أن اللويحات سليمة، فلم يكن أحد واثقاً كل الثقة. الأكثر من ذلك فإن تقليص حجمها قد ينقص الارتكاس الالتهابي الذي ربما كان يزيد في موت الخلايا.

يذكر شينك بأن «الموضوع الأساسي الذي كنا نواجهه هو ما إذا كان تنظيف اللويحات سيفيد في علاج الأعراض.

بحيث أننا نعتبر محظوظون جداً لمجرد أننا قادرون على سؤال مثل هذا السؤال واختباره! بدون مخاطر لا يوجد ربح».

إذا كان لدى الشخص نظرية جديرة حول الكيفية التي يمكن فيها تقييد تجمع النشواني ـ بيتا والموارد اللازمة لاختبارها، فقد كان هناك إغراء بتجربتها. كنا أنا وآشلي بوش، في مشفى ماساتشوسيتس العام، نجرب مداخلتنا البديلة. كان الدافع لنا هو ملاحظة لاحظها آشلي بأن الزنك والنحاس

والحديد يمكنها أن تحرض بسرعة تحول ببتيد النشواني ـ بيتا إلى البروتين النشواني. ذكر آخرون في تقاريرهم الطبية وجود تراكيز عالية من جميع هذه المعادن الثلاثة في لويحات ألزهايمر. بدا من خلال اختباراتنا الخاصة وكأن النحاس والحديد كانا أسوأ من حيث أنهما يسرعان من أذى النشواني ـ بيتا المرتبط بالجذور الحرة والشدات التأكسدية.

ماذا لو وضعت العناصر النازعة التي تنتزع المعادن من المحاليل في كبسولة وأرسلت إلى الدماغ؟ هل يمكنها أن تمتص المعادن من النشواني ـ بيتا المتجمع واللويحات النشوانية، حالة التجمعات إضافة إلى منعها لإنتاج الجذور الحرة؟ قررنا أنا وبوش أن نختبر هذه النظرية، ورُتب مختبر بوش في الطابق الثاني من البناء 149 للبحث. عملت بعض النازعات بشكل جميل؛ فقد منعت تراكم النشواني في أنابيب الاختبار، واستطاع بعضها حتى أن يحل النشواني المأخوذ من أدمغة المصابين بألزهايمر بعد تشريح الجثة. لكن النازعات بدت لنا علاجاً عنيفاً جداً. يخاطر المرء بنزع كمية أكثر من اللازم من المعادن من الجسم، حارماً إياه من الكميات الضرورية. (إن النازعات قوية إلى درجة أنه عندما تضاف إلى أطعمة معينة، فإنها تضمن أن أنواع الجراثيم المعتمدة على المعادن لا يمكنها أن تنمو). انتقلنا بدل النازعات إلى عامل رابط للمعادن أقل شدة، كان يوصف كدواء من قبل. كان قد سحب من السوق بسبب أثاره

الجانبية في مجموعة صغيرة من اليابانيين، وهذا عيب كنا نأمل أن نستطيع إصلاحه. في وقت لاحق من سنة 1997، وبدعم من شركتي تمويل أستراليتين مضاربتين، استطعنا أن نسخر شركة برانا للتكنولوجيات الحيوية لتتفرغ فقط لهدف تطوير أدوية جديدة تعتمد على قدرة مركبنا الكامنة كعلاج مضاد للنشواني طارح للمعادن.

قبل عقد مضى من الزمن، تركزت الجهود على إيجاد أول طفرة جينية. وهانحن بعد فترة وجيزة من الزمن، وقد قطع الحقل العلمي مسافة طويلة في إيجاد تشكيلة واسعة من المداخلات الدوائية.

لم نستطع بأي حال أن نكتشف حقيقة ألزهايمر، لكن شرح آلية المرض بإسهاب ليس بالضرورة أسرع طريقة للوصول إلى دواء. ومن ناحيتنا نحن النشوانيين، فإن الببتيد النشواني ـ بيتا الذي اكتشفه جورج غلينر هو الذي بدأ مسيرتنا، وهانحن قد درنا دورة كاملة، وعدنا مرة أخرى إلى النشواني ـ بيتا. لقد قطعنا شوطاً طويلاً بسرعة كبيرة بحيث أنه في نفس الوقت الذي أصبحت فيه الأدوية على وشك أن تبتدع، فإنه لا يزال معلقاً في الطرف الآخر من طيف الأبحاث سؤال ما هي. ما هي الجينات الأخرى التي تساهم في داء ألزهايمر متأخر البدء وأين موقعها؟

بقي ذلك البحث محور تركيز الكثير من فرق ألزهايمر الجينية، بما فيها فريقنا. في البناء 149، كانت معطياتنا من أكثر من 300 عائلة جمعتها مبادرة المؤسسة القومية للصحة العقلية تدرس بانتظام. كان الصبغي 3 لا يزال يشير إلى أمر مريب. مع ذلك ففي منتصف سنة 1997 كانت معظم جهودي وجهود ماريلين ألبرت المشتركة قد تحولت نحو الصبغي 12. قادتنا علامات توحي بوجود جينة تحمل خطر الإصابة بالمرض متأخر البدء إلى الذراع القصير للصبغي، حيث كنا نحيط بالجينة أ2م، وهي جينة كانت تسترعي انتباه باحثين آخرين. كان البروتين الذي ترمز له، ألفا 2 ماكروغلوبولين، قد وجد في الأطراف المحيطية لدوامات اللويحات النشوانية. الأكثر من ذلك، أنه في حالته الطبيعية، وبعد أن يتحرر من خلية، فقد كان معروفاً أنه يعود إلى داخل الخلية عبر نفس البوابة في الغشاء الخلوي، أو المستقبل، الذي يستخدمه كل من البروتين الطليعي للنشواني بيتا والأبوليبوبروتين ي. لذلك فمن المعقول أن هذه البوابة والبروتينات المرتبطة بها كانت مصدر إشكال في داء ألزهايمر. كان معروفاً أن نمطاً معيناً من جينة أ2م فيه نقص بخمسة أسس. تساءلنا ما إذا كان لذلك علاقة بألزهايمر، فبدأنا بإخضاع ذلك النمط إلى تحليل الارتباط الجيني. لكن نتائجنا كانت تظهر حيادية باستمرار، وفي نهاية سنة 1997 كانت الجينة أ2م لا تزال تبدو بريئة.

في شهر تشرين الأول/ أكتوبر من تلك السنة، نشر فريق بيغي بيريكاك ـ فانس من جامعة ديوك، والذي فاجأني عمله على الصبغي 12 في أوساكا، مقالة عن دليلهم في الصبغي 12 في مجلة الجمعية الطبية الأمريكية. نوقشت المقالة بإسهاب وأثار المحكمون الكثير من التساؤلات. عندما حصلت على نسخة من المقالة، جعلني ما رأيت أقلق على مرشحنا في الصبغي 12 ـ أ2م ـ لأن المكان الذي كان فريق ديوك مهتماً به كان بعيداً عن مكان اهتمامنا. كان المكان قريباً من الجسم المركزي، على بعد عدة ملايين من الأسس جنوباً من أ2م. عندما طبقنا واسمات إضافية لكي نحلل بدقة منطقتهم، كانت نتائجنا سلبية تماماً.

رغم محاولاتنا الجاهدة، لم نستطع أن نستخلص دليلاً مقنعاً على أن أ2م كانت هي الجينة التي تعرض لألزهايمر. كنا ندرك أن تحليل الارتباط التقليدي قد لا يكون ببساطة قادراً بما يكفي لإظهار جينة الداء المتأخر البدء، حيث أننا نفتقد إلى كمية كافية من الـ د.ن.أ الوالدين حتى نستطيع أن نرى النموذج الوراثي وكان علينا أن نعتمد على الـ د.ن.أ مأخوذ في معظمه من الأخوة.

مع ذلك، ففي شتاء 1997 ـ 98، حصلنا على كسب غير متوقع. جاء ذلك بفضل مداخلة تحليل إحصائي جديدة اخترعت في كلية الصحة العامة في هارفارد من قبل ستيفن

هورفاث، وهو طالب دكتوراه، ومشرفه نان ليرد، الذي كان آنذاك رئيس قسم الإحصاء الحيوي. عملت ديبورا بلاكر التي تعمل في مختبر ألبرت كوسيط قيم، حيث جلبت الاختبار إلى انتباهنا. استعملت مارشا ويلكوكس، وهي عاملة حائزة على الدكتوراه في قسم الوبائيات في الكلية، وتحت إشراف بلاكر وليرد، هذه الطريقة الإحصائية الجديدة لمقارنة الأخوة غير المصابين من عائلات المؤسسة القومية للصحة العقلية مع الأخوة المصابين لرؤية ما إذا كانت وراثة النمط أ2م مترافقة مع بداية المرض. تذكر بيكر أن «النتائج كانت مهمة إحصائياً جداً». كان الأخوة الذين يحملون النمط الحاوي على النقص أ2م أكثر عرضة بحوالي ثلاث مرات للإصابة بالمرض من أولئك الذين يحملون النمط الشائع من أ2م. أصبت بالدهشة. كيف يمكن لهذا التحليل الجديد أن يعطي مثل هذه النتائج المختلفة عن تقديراتنا السابقة؟ في نفس الوقت، أظهر اختبار في بينسلڤانيا معطيات مماثلة.

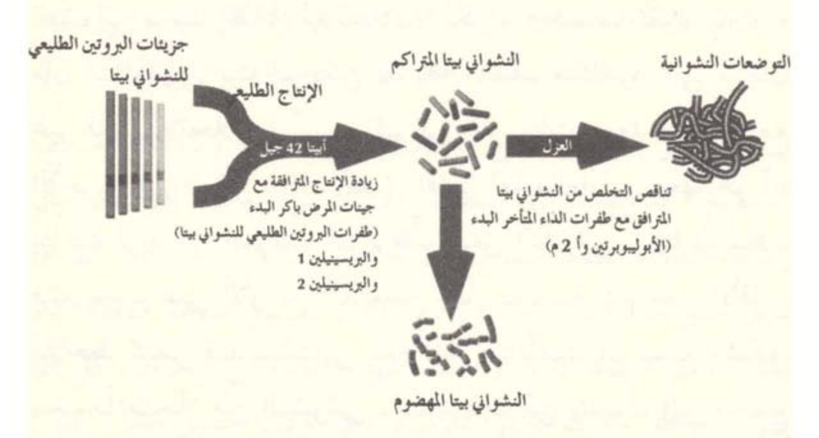
لا يعرف المرء في مثل هذه المرحلة المبكرة من الأبحاث في الجينات المؤهبة للمرض ما الذي يجب أن يتوقعه منها بالضبط. في حالة الجينة أ2م، فقد تكون في بعض الأشخاص جالسة على طرف الملعب ولا تساهم في المرض، بينما قد تلعب عند آخرين دور اللاعب الأساسي في الفريق متشاركة مع جينات مرافقة موروثة و/أو عوامل بيئية. إن أفضل ما يمكن أن

أخمنه هو أنه عندما يكون أ2م لاعباً، فقد يغير في تحطيم وتنظيف النشواني ـ بيتا في الدماغ، مما يسمح للنشواني ـ بيتا بالتراكم إلى مستويات إمراضية.

إن هذا يقع في صميم أهم ما كشفناه حتى الآن عن وراثيات ألزهايمر. عندما نهرم بشكل طبيعي، فإنه يبدو أنه يتم الحفاظ على مستويات النشواني ـ بيتا في الدماغ بتوازن بين إنتاج النشواني ـ بيتا وتنظيفه. تفسد طفرات الداء الباكر البدء هذا التوازن بزيادة إنتاج النشواني ـ بيتا، خاصة النمط 42. أما جينات الداء المتأخر البدء فيبدو أنها تقوم بفعلها الشيطاني بإعاقة معدل تنظيف وتحطيم النشواني ـ بيتا. على ذلك فإنه يمكننا أن نحاول أن نطور أدوية إما تثبط إنتاج النشواني ـ بيتا أو تسرع تحطمه في الدماغ.

بينما كانت بؤرتنا على الصبغي 12 تكتسب المزيد من القوة، كان فريق بريستول ـ مييرز سكويب و سيبيا يحرزان تقدماً ملموساً. ركز الكيميائيون في كل من المركزين على مجموعة من مركبات المفرزة غاما لها علاقة بالتنسيق النهائي للمركب المنشود في سيبيا. عمل المركب على إنقاص مستويات النشواني ـ بيتا بشكل مذهل في المزارع الخلوية، وبدأ العلماء في بريستول وسيبيا بإعطائه للفئران المنقولة الجينات. بدا حتى اللحظة أنه خال من الآثار الجانبية الأساسية. مع ذلك، ففي

مختبر دونا بارتن في وولنغفورد، وهي باحثة متقدمة في بريستول تدير الاختبار على الفئران ـ كان المركب يثبط بشكل قليل فقط مستويات النشواني ـ بيتا المرتفعة في الحيوان. وفي سيبيا، لم تنجح المعالجة المطبقة لمدة أشهر في إحداث أي تأثير مهما كان على النشواني ـ بيتا.



الشكل 12.2 زيادة إنتاج النشواني ـ بيتا 42 مقابل نقص تنظيفه.
رسم: روبرت د. موار

تذكر ماريا كوناس بأن «الناس بدأوا يشعرون بالإحباط، شكل الكيميائيون فكرتهم ـ كانت المشكلة في الحيوان. وشكل الحيويون فكرتهم ـ المشكلة كانت في المركب، وكان الظن بأنه لا يصل إلى الدماغ».

في الصباح الباكر من يوم 17 تشرين الأول/ أكتوبر 1997،

بدأت دونا بارتن جولتها المجدولة معطية قطيع الفئران متعددة الألوان نمطاً أحدث حتى من المركب. لم يستغرق إدخال أنبوب في فم الفأر وحقن عدة ميليمترات من الوصفة أكثر من ثلاثين ثانية. كانت الفئران المنقولة الجينات تبلغ عدة أشهر من العمر فقط، لكن أدمغتها ومصولها كانت محشوة مسبقاً بالببتيد النشواني ـ بيتا القابل للانحلال. لكن، وحسبما تقول بارتن، فإن النشواني ـ بيتا لم يكن قد بدأ عندهم بالتحول إلى مركب غير قابل للانحلال وبأن يتراكم في اللويحات. بعد التشاور مع الآخرين في الحقل، كان أفضل تقدير لها والعاملين معها هو أنه إذا كنا نريد من المركب أن يوقف تدفق النشواني ـ بيتا البسيط، فإنه يجب على الأرجح أن يعالج الفأر لخمسة أيام على الأقل. يلاحظ كيفن فيلسنشتاين بأنه «إذا استطعت أن تمنع تشكل مجمعاً منحلاً من النشواني ـ بيتا، فإنه لن يتحول إلى مجمع غير قابل للانحلال».

في وقت متأخر من بعد الظهر، وبينما كانت بارتن تعطي جرعة اليوم الثانية والأخيرة، لاحظت أن ما يقارب عشرة من الفئران التي أعطيت الجرعة العالية كانت فاترة الهمة، ولم تكن بصحة جيدة. لذلك لم تعطهم الجرعة. تذكر بارتن بأنني «قدت السيارة إلى المنزل ـ وذلك يستغرق حوالي ساعة ـ وقدمت لأولادي طعام العشاء ووضعتهم في السرير. لكنني كنت قلقة بشأن الفئران، قررت أن أعود بالسيارة إلى المختبر لأطمئن على

الفئران. إن مثل هذه المجموعة من الحيوانات مهمة بالنسبة لنا. حيث أن توالدها يتطلب فترة طويلة من الزمن». هناك في المختبر، لم تكن حالة الحيوانات قد تحسنت، وقررت بارتن أن تسحبهم من المزيد من الاختبار. أخذت عينات نسجية من أدمغتهم وحللت. يقول كيڤن فيلسنشتاين، بأن «المذهل هو أن النتائج لم تكن متوقعة أبداً. لقد رأينا تراجعاً في النشواني ـ بيتا المنحل بمقدار 80 في المئة مقارنة مع حيوانات المقارنة».

تذكر بارتن بأنني «أصبت بالصدمة، وكذلك أصيب الجميع. كنا نعتقد أن النشواني ـ بيتا يتراكم عبر الوقت، وأن إعطاء الدواء لمدة أسبوع كان حيزاً معقولاً للاختبار. أما أن نرى مثل هذا التراجع المذهل خلال ثلاثين ساعة فقط!» لم يكن الأمر مجرد أن الدواء قد أظهر فاعلية في الفئران، بل أن جرعة واحدة كانت تكفي لذلك، وفي وقت قصير جداً. تقول بارتن التي اهتزت مشاعرها بهذه الموجودات، بأن « تلك كانت نقطة تحول. إن ذلك المركب، رغم سميته، سيؤدي إلى أنماط أخرى، مسرعاً كامل برنامجنا».

كشفت بريستول لأول مرة عن النتائج الرائعة التي أظهرها مركبها في الفئران بعد شهرين، في كانون الأول/ديسمبر سنة 1997 في مؤتمر مع مجموعة من محللي الأدوية في وولت ستريت. جاء أول إعلان لمجتمع الأبحاث في أيار التالي في مؤتمر اتصالات إدارات الأعمال الدولي سنة 1998 حول داء

ألزهايمر. كنا أنا وديل شينك نرأس المؤتمر، الذي عقد تلك السنة في فندق تريمونت هاوس في بوسطن.

كان هناك عرض لآخر المعلومات المتعلقة بعدد من جبهات الأبحاث الواعدة، لكن محاضرة جيفري أندرسون بعد ظهر اليوم الثاني أثارت بشكل خاص اهتماماً واسعاً، حيث كانت الشائعات قد تناقلت بأن أندرسون ـ عالم كيمياء مسؤول عن اختبارات الفئران في سيبيا ـ سيعرض نتائج يحسد عليها. لم يكن هناك أحد في الأروقة يحتسي القهوة ويجلس خارجاً في هذه المحاضرة. وخلال حديث أندرسون، لم تكن هناك رؤوس نعسانة تترنح، ولم يسمع الشخير المفاجئ الذي يظهر أحياناً، كما حصل في الجلستين السابقتين بعد الغداء. أعلن أندرسون بأنه يبدو أن «مركبنا أ يعمل كمثبط للمفرزة غاما. لقد أنقص النشواني ـ بيتا في الفئران». كانت بقية حديثه، والتي اشتملت على ذكر مركبين آخرين قريبين لم يعطيا نتيجة، عرضاً سنة جداً للمداخلة المطبقة، لأنه لم يكن حراً لأن يقول ولا كلمة أكثر مما كشفت عنه بريستول في كانون الأول. ورداً على الأسئلة التي سئلت بعد حديثه، كان تهربه الثابت هو أنه «آسف، بأن ذلك هو كل ما أستطيع أن أقوله في هذا الوقت».

بدت تلك اللحظة تاريخية. لم يكن ليعرف ما إذا كانت تاريخية بالفعل أم لا، إلى أن يعرف الباحثون المزيد عن سمية المركب، وامتصاصه، وتوزعه، وقوته وإلى أن يختبر أخيراً في البشر.

إن أفضل دليل على أن إيقاف النشواني ـ بيتا يمكنه أن يكبت ألزهايمر، هو بالطبع الطفرات المكتشفة للمرض باكر البدء. ما يعرف هو التالي: تسبب هذه العيوب كمية كبيرة من النشواني ـ بيتا، خاصة النشواني ـ بيتا 42، ويصاب الأشخاص الذين يملكون جينة معيبة واحدة فقط بالخرف. لذلك يبدو أن النشواني ـ بيتا يسبب المرض. أو هل النشواني ـ بيتا مجرد مرافق قوي للمرض؟

لا يزال عدد لا يحصى من الباحثين لا يعتقد أن القطع اللاصقة المتجمعة تروي كامل القصة. تخيل بناء مزقه انفجار وتخيل خبراء المتفجرات يبحثون ضمن الأنقاض ويعزلون ما يعتقدون أنه قطع صغيرة من القنبلة، ومن ثم يمضون سنواتٍ يفحصون تلك القطع. قد يجدون في النهاية أن هذه القطع تشكل جزءاً واحداً فقط من القنبلة، لا يمكنه لوحده أن ينفجر. أو ربما أن هذه القطع لا علاقة لها بالقنبلة، ولكنها كانت فقط جزءاً من الخراب الشامل. إن التحري النشواني الذي يفحص الخراب الواسع في الدماغ قد يكون مخطئاً بشكل مماثل، حسبما يعتقد دعاة نظرية بروتين التاو والآخرون الذين لم يذعنوا للنظرية النشوانية. إن كتل التاو المتشابكة غير الطبيعية، والمستويات المنخفضة من الـ ر.ن.أ، والأخطاء في التصنيع البروتيني، والمتقدرات العاطلة، والمستويات الخطيرة من الكالسيوم في الخلية، ومشاكل إصلاح الـ د.ن.أ قد تكون ـ أي

واحدة من هذه المشاكل أو غيرها ـ أقرب إلى إحداث المرض. كان هناك حتى من يتشبث بالاعتقاد بأن سبب ألزهايمر هو عامل إنتاني.

لم تبطل حتى اليوم الشكوك المحيطة بالنشواني ـ بيتا. صرح نيكولاوس روباكيز من كلية جبل سيناء للطب فيما يعكس وجهة نظر الكثير من الباحثين بقوله إنني «لا أعتقد أن النشواني يعطي الجواب الشافي. يتجه الكثير من الناس في الاتجاه الخاطئ. هناك رغبة عند كل شخص لأن يعلق المرض على شيء ما». من وجهة نظره، طالما أن الدليل ليس قاطعاً فهنالك مجال لنظريات أخرى.

يراود الباحث المخضرم في ألزهايمر روبرت تيري قلق من حقيقة أن النظرية النشوانية تمتص موارد تمويل الحقل العلمي بينما «تنقص كمية المال التي تعطى للأبحاث في مجالات أخرى، من الخطير أن نرتبط بنظرية واحدة. يجب على العلماء أن يكونوا أكثر انفتاحاً». يعتقد تيري، المتحيز لنظريته، والأكثر ميلاً لصف التاويين، أن انفجار المرض يرتبط أكثر بأذية الأنابيب الدقيقة داخل العصبونات، مما يعيق جريان المواد الضرورية وينتج عنه كتل متشابكة داخل الخلية وفقد المشابك بين الخلايا.

لا يوجد أحد متأكد من أن الكتل المتشابكة تقتل

العصبونات، كما أن أحداً لا يمكن أن يؤكد أن النشواني ـ بيتا المتراكم يقتلها بدوره. لم تظهر منذ بداية التسعينيات سوى أدلة قليلة على الدور الرائد لبروتين التاو والكتل المتشابكة في المرض. كان واضحاً أن الأبحاث حول بروتين التاو كانت في الحضيض. تقول فيرجينيا لي من جامعة بنسلفانيا بأنه «لم يكن هناك الكثير من الباحثين الجيدين ـ لم يكن لدينا عدداً كافياً من اللاعبين لنلعب معهم». بالنسبة للي، ولجون تروجانوفسكي، والآخرين الذين لاحقوا الكتل المتشابكة بعناء كان هناك كما يقول تروجانوفسكي «إحساس داخلي بأن بروتين التاو مهم في المرض، رغم أنه لا يوجد الكثير الذي نعلق موقفنا عليه».

وضع علماء التاو ثقتهم في ملاحظة أن كمية الكتل المتشابكة تتوافق أكثر مع العصبونات المفقودة وتراجع القدرات الذهنية من توافق اللويحات النشوانية. يوحي ذلك بأن الكتل المتشابكة هي سبب المرض. لكن هذه المجادلة كانت تضمحل أمام حقيقة أن لييفات النشواني ـ بيتا المتجمعة قد تبدأ بأذية الخلايا قبل أن تتراكم في اللويحات، وقبل أن تظهر الكتل المتشابكة. كما أنه لم تظهر طفرة موافقة على جينة التاو، لذلك بدا أن وضع لائمة وراثية ألزهايمر على الكتل المتشابكة بعيد المنال.

يقول الباحث كين كوسيك بأننا «تلقينا بعد ذلك هدية من الطبيعة. وتنادت الصرخات: طفرة على جينة التاو! إن العيوب الجينية، التي بحلول حزيران/يونيو سنة 1998 كانت قد كشفت

من قبل عدة فرق بحث، لم تفسر داء ألزهايمر ولكنها فسرت حالات البدء المبكر لأمراض أخرى مسببة للخرف، وكان ذلك كافياً بالنسبة للمؤمنين بنظرية بروتين التاو. تسمى مجموعة الأمراض تلك التي قد يخلط أحياناً بينها وبين ألزهايمر معاً باسم «الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون». إضافة إلى الخرف، تشتمل أعراض الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون المتنوعة على تبدلات شديدة في الشخصية، وعجز لغوي، ورجفان يشبه رجفان باركنسون. في غضون سنة اكتشف حوالي دزينة من الجينات المرتبطة بالخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون على جينة التاو، وضع اللوم على كل منها لتسببه تخلخلاً في بروتين التاو مما ينتج عنه عصبونات مريضة مليئة بالكتل المتشابكة.

تنشط على الفور البحث في الكتل المتشابكة. يذكر جون تروجانوفسكي: «حيث أننا كنا قد علمنا على بروتين التاو، فقد شعرنا بأن ساحتنا قد برئت». نال هو وڤيرجينيا لي الاحترام خاصة لاقترانهما بربط ألزهايمر بالكتل المتشابكة «إن المرضى المصابين بالخرف الجبهي الصدغي لا يحملون اللويحات النشوانية، لذا فإن ذلك يثبت أن مرض الكتل المتشابكة لوحده يمكنه أن يقتلك. إنه يضع الثقة في أن بروتين التاو شيء سام وسيء» ـ أنه من المعقول جداً أن التاو غير الطبيعي يلعب دوراً رائداً في ألزهايمر.

نشر فريق جيري شيلنبيرغ في جامعة واشنطن أول تقرير على وجود طفرة الخرف الجبهي الصدغي مع داء باركنسون على جينة التاو، ويذكر تروجانوفسكي محادثة قام بها مع صديقه الحميم عقب المقالة. قال شيلنبيرغ لتروجانوفسكي «لا بد إذاً أن هذا الاكتشاف أخبار جيدة لك ولڤيرجينيا، على الأقل لن تعاني من حسد الطفرات، بعد اليوم». أسرع تروجانوفسكي بالدفاع عن نفسه. «لم نكن نعاني من حسد الطفرات السخيف! كنا نعلم أن التاو غير الطبيعي سيء للدماغ ولم نكن نحتاج إلى أي طفرة تاو لنقتنع بذلك». يبدو فعلاً أنه يوجد «حسد الطفرات» هذا، وإلى أن يتخلص عالم الجينات منه فإنه يخوض في سبخة الـ د.ن.أ باكتئاب شديد.

لكن طفرة التاو لم تنجح في إثارة مشاعر الكثير منا في معسكر النشواني. نعم لقد ظهر أن العجز الذهني يمكن أن يتسبب مباشرة بتشكل الكتل المتشابكة، لكن كان هناك الكثير من الدراسات القوية التي تظهر أن النشواني ـ بيتا يبدأ بالتراكم وأن اللويحات تتشكل قبل ظهور الكتل المتشابكة بكثير. يتوافق ذلك مع نظرية أن النشواني ـ بيتا يحرض داء ألزهايمر، بما فيه الكتل المتشابكة. مع ذلك، فإن بروتين التاو المعيب قد يساعد في عملية موت الخلية. إذا كان النشواني بيتا هو العامل السام الأساسي ـ الطلقة التي تتوضع في سطح الخلية وتحرض آليات الموت الخلوي ـ فإن التاو غير الطبيعي الناتج داخل الخلية قد

يكون الأوعية الدموية التي خربتها الطلقة، مما ينتج عنه، إذا جاز التعبير، نزف الخلية حتى الموت.

ملأت الأشرعة البيضاء من جديد نهر تشارلز، وفي فينواي بارك كان المتحمسون يقومون بحركة «الموجة»، وصار العشب في ساحة لويسبيرغ أخضر زمردي. بالنسبة لي، كان ربيع سنة 1998 متأخراً، على الرغم من أن شتاء بوسطن لم يكن سيئاً، لكنه بدا أطول من المعتاد بسبب شقة الخلاف بين فريقنا وفريق ديوك فيما يتعلق بمواضعنا المختلفة على الصبغي 12. كانت مجموعتنا في مشفى ماساتشوسيتس العام تحضر تقريرها عن موجودات جينة أ2م، التي انتشر الكلام عنها مثل النار في الهشيم في الحقل العلمي، مما حدا بمجموعات بحث مختلفة أن تعيد فحص أ2م. ولكن، وكما توقعت، فإن الكثير من الباحثين الذين يطبقون طريقة الحالة ـ الضابط التقليدية لم يكونوا قادرين على كشف إجرامية أ2م في الحالات متأخرة البدء. حتى الوقت الحالي، فإن شعوري هو أنه لا دراسات الارتباط الجيني التقليدية ولا دراسات الحالة ـ الضابط يمكنها أن تكشف الجينات المشبوهة بنفس فاعلية ومصداقية نموذج الصحة العامة الإحصائي المبني على الدراسة العائلية لكلية هارفارد، والذي يعمل كهجين لاندماج كل من المداخلتين القديمتين.

قبلت مجلة وراثيات الطبيعة مقالتنا عن أ2م لتنشر في شهر

آب/أغسطس. كنا نشعر أن نشر مقالة عن أول جينة التقطت بمثل هذه الطريقة الجديدة هو إنجاز حقيقي. قبل أن تنشر المقالة، كنت أخطط لأن أعلن الموجودات في المؤتمر الدولي السنوي السادس لداء ألزهايمر والأمراض المتعلقة به في أمستردام ـ كبادرة حسنة حيث أن الكثيرين في الحقل كانوا يعلمون عنها مسبقاً. في منتصف تموز/يوليو، في ليلة سفري إلى اجتماع أمسترادم، اتصلت محررة صحفية بي وسألت متشدقة، «ما هو الشيء الهام جداً حول هذه الجينة بالذات؟» بدا وكأنها مرهقة من الحاجة لتغطية الأخبار حول جينة إضافية أخرى.

أما في أمستردام، فبينما أظهرت الصحافة إجمالاً حماساً نحو الدليل الذي قدمته عن علاقة أ2م بالحالات المتأخرة البدء، فقد عانيت الأمرين في بعض الدوائر ـ موجة عارمة مما هو أسوأ من الملل، الشكوكية الرافضة. نشرت صحيفة فرنسية تعنى بالأبحاث مقالة بعنوان «رودي يواجه يوماً عصيباً»، وكان يوماً عصيباً بالفعل! قبل ذلك بسنتين، في نفس المؤتمر، الذي عقد آنذاك في أوساكا، أعلنت عن اكتشافنا للارتباط بالصبغي 12، ووقفت بيغي بيريكاك ـ فانس لتقول أن فريق ديوك كان يبحث عن جينة على الصبغي 12. وهاأنا ذا أعلن أننا قد التقطنا الجينة المسببة نفسها، ومن جديد ينهمر المطر، وتقوم بيريكاك ـ فانس مرة أخرى لتثير في هذه المرة التساؤلات حول مصداقية أ2م كجينة لألزهايمر. كنت أعتقد أن معطيات مختبرنا مع شرح

مسهب لطريقة تحليلنا ستحل قضية أ2م. لكن ذلك لم يحصل. شرح أعضاء فريق ديوك دليلهم بأن أ2م ليس له سوى أثر ضئيل على المرض، وصرح أحد العلماء ـ زميلي السابق في أبحاث هنتنغتون، مايك كونيالي ـ بأن نظرية رودي ببساطة لا أساس لها. ناشدت بمزيد من التفتح الذهني واقترحت بأن يحاول منتقدي أن يجربوا طرق التحليل الجديدة قبل أن يقذفونها بعيداً هي والجينة.

علق المحرر الصحفي لجريدة أخبار العلم الذي غطى أخبار الحرب النارية التي جرت في أمستردام بأنه «من السذاجة أن نظن أن العلماء لا يتنافسون مثل الرياضيين أو رجال الأعمال. ولا شيء يثير المنافسة أكثر من تصيد جينة مسؤولة عن مرض مخيف يصيب البشرية».

بينما كان صناع الأدوية يصممون قذائف تردع المُفرزات المبهمة غير المرئية والتي لا تزال افتراضية ـ محررات النشواني ـ بيتا ـ كان علماء آخرون يحاولون ببساطة أن يجدوا هذه المفرزات ويحددوها. في اجتماع جمعية العلوم العصبية في خريف سنة 1998 في لوس أنجلس، ووسط الطوفان الغامر من التقارير، ألقى دينيس سيلكوي طلقة منيرة. لقد اكتشف مختبره أن بروتين البريسينيلين 1 المتعلق بالداء المبكر البدء يبدو وكأنه

يعمل كبروتياز ـ مقص للبروتينات الأخرى. وضع فرضية أن البريسينيلين ذاته قد يكون أحد المفرزات ـ المفرزة غاما. كان هناك تخيل أنه عندما يرافق البريسينيلين البروتين الطليعي للنشواني بيتا داخل الخلية، فإنه يضع البروتين الطليعي للنشواني بيتا في طريق المفرزات، وأنه إذا كان البريسينيلين ناتج عن طفرة، فإن البروتين الطليعي للنشواني بيتا يحرر كمية أكبر من النشواني ـ بيتا 42 الغدار. لكن هاك هاهنا نظرية أكثر أناقة ومنطقية: إن البريسينيلين، عندما يقحم ضد البروتين الطليعي للنشواني بيتا، فإنه قد يحرر مباشرة النشواني ـ بيتا. إذا كان البريسينيلين 1 هو أحد المقصات التي تحرر النشواني ـ بيتا، فإن ذلك يجب أن يورطه في جميع حالات ألزهايمر، وليس فقط الداء الباكر البدء. لكن لا يوجد فيما يعرف بروتياز يماثل في تركيبه البريسينيلين، والعلم يحب المماثلات السابقة. قوبلت النظرية بقدر كبير من الشك. كان أحد التعاليق بأن هذا «كلام تافه».

كثيراً ما كنا نبدو في الفترة الأخيرة وكأننا عجائز متشاحنون يجلسون في نفس الحافلة. وكلما زاد التقدم، كلما زاد الخصام. كلما زادت أهمية الموجودات، كلما كان الاعتراض أصرخ.

لحسن الحظ أن اجتماع العلوم العصبية في لوس أنجلس قدم بعض الدعابة التي كانت هناك حاجة ماسة إليها. قدمنا أنا

وشينك «جائزة ألواس» التي تقدم لأعضاء الحقل العلمي الذين تميزوا بطريقة فريدة ـ والتي كان قد اقترحها ديل شينك ـ وقد علقنا تعليقات تشبه تعليقات بيلي كريستال بأحسن ما يمكننا ذلك. أعطت الظروف المغلقة والكؤوس الذهبية «شبه البشرية» طابعاً أوسكارياً لأكثر ليالي لوس أنجلس أناقة تحت بريق أضواء الشهرة. ذهبت جوائز الألواس إلى سام سيسوديا لموضوع البحث الذي ألقي عليه أسطع ضوء، مع أنه أكثر المواضيع تشويشاً (تقريره المعقد نسبياً حول بروتينات البريسينيلين)؛ وإلى فريق الكتل المتشابكة المشهور المكون من الزوج والزوجة الألمانيين ماندلكاو لأفضل موضوع بحث بعث من جديد (مساهمتهما التي شكلت نواة أبحاث التاو/ الكتل المتشابكة)؛ وإلى ماتياس ستاوفنبيل من شركة نوفارتيس لأجرأ اختيار للنموذج المنقول الجينات (كان نموذجه ذكراً، في حين كانت معظم فئران الآخرين في الحقل إناثاً)؛ وإلى دورا غيمس لأكثر صور سلايدات عرضت في التقديم الذي يستغرق 12 دقيقة في اجتماعات العلوم العصبية (عدد 60 المدهش)؛ وإلى دينيس سيلكوي لأفضل موضوع يقدمه رئيس (النظرية النشوانية ـ ماذا يمكن أن يكون غير ذلك؟)؛ وإلى ستيڤن يونكين لأفضل بحث درس أكثر من أي موضوع آخر (النشواني ـ بيتا 42 ـ أكثر جزيئة درست في ألزهايمر)؛ وإلى آلان روزيز لأكثر شخص مسؤول عن تعزيز الدعم للنظرية النشوانية (لعدم إيمانه المشهور بالنظرية

النشوانية). أثار تقديم هذه الجائزة الأخيرة أكبر موجة من الضحك.

حتى أنا لم أنج من تلقي جائزة، حيث أني تلقيت جائزة على أكثر موضوع بحث مجتهَد. حيث أن تحليلي الذي يظهر أن جينة أ2م قد تكون جينة الداء المتأخر البدء اعتبر بدعة إلى حد ما.

أما جوائز الأوسكار الحقيقية التي كانت تمنح سنوياً لجماعتنا العلمية فقد كانت جائزة مؤسسة الحياة المدنية للأبحاث الطبية المرموقة وجائزة بوتامكين للأبحاث حول داء بيك، وداء ألزهايمر، والأمراض المتعلقة بهما. ولقد استحق الكثير من رواد علماء الجينات هذه التقديرات عبر السنين. لقد أبلى الجميع بلاء حسناً؛ لقد ربح كل واحد منا في لحظة من اللحظات سباقه الخاص وحصل على تقدير مستحق ـ بما في ذلك جورج غلينر الذي تلقى في أواخر الثمانينيات كلاً من جائزتي مؤسسة الحياة المدنية للأبحاث الطبية وجائزة بوتامكين. لقد سلكت هاتين الجائزتين طريقي أنا أيضاً في سنتي 95 و 96 على الترتيب.

بينما كانت مساهماتنا المختلفة تعبد طريق التقدم، كان يتزايد الشعور بأننا كنا رفاقاً متحدين ضد عدو أكبر، عدو يصبح أكثر فأكثر ضخامة وتعقيداً كلما اقتربنا منه أكثر. على الرغم من

الخلاف، وعلى الرغم من المنافسة، فقد كان هناك إدراك بأنه دون قبيلتنا الكبيرة، فإن كلاً منا سيكون نملة ضائعة في كومة أعشاب. بينما نحمي بصرامة مروجنا وموجوداتنا، فإننا نبدو أنانيين بشكل سخيف. لكن بعيداً عن المختبرات، عندما نكون معاً في أماكن بعيدة، كثيراً ما كنا نضع جانباً طبيعتنا المبارزة ونتبادل الكلام في ضوء الحانات البرتقالي الباهت في باريس أو برلين أو زيورخ أو لندن أو طوكيو أو بالي أو فلورانس أو سيئول أو في جزيرة الأحلام على شواطئ أستراليا، كل ذلك في جو رفاقي. لأنه من سيفهم أكثر هوسنا بهذا المرض؟ من أفضل لتتكلم معه من أولئك الذين توافقت موجوداتهم مع موجوداتنا؟ كتب السير إسحاق نيوتن إلى روبرت هووك قبل ثلاثة قرون يقول «إذا كنت قد نظرت أكثر للأمام، فإن ذلك بوقوفي على أكتاف العمالقة». لسنا جميعاً عمالقة. ولكن يمكنك أن تراهن على أنه إذا لم يكن هناك أحد يقف على كتفيك، يتطلع أكثر من آخر ما رأيت، فإنك تنظر أبعد من نظره.

عندما علق نيوتن بتعليقه الشهير هذا، فإنه كان نفسه يبدو واقفاً على كتف شخص آخر، وبالذات الشاعر الروماني لوكان، الذي كتب في القرن الأول بعد الميلاد أن «الأقزام التي تقف على أكتاف العمالقة ترى أكثر مما يراه العمالقة أنفسهم».

في بريستول - ميرز سكويب و سيبيا، كان المركب الذي يبدو أنه ينقص بنجاح الببتيد النشواني - بيتا في نسج أدمغة القوارض في تعديل مستمر، لتحضيره للتجارب البشرية. دارت شائعات أن مثبطات النشواني - بيتا التي تنتجها ليلي وأثينا كانت قد قطعت شوطاً أطول حتى وربما كانت على وشك الاختبار البشري. لكن لم تسمع أبداً أية همسة من هذه الشركات المتعاونة حول النموذج المنتج.

بينما كنا ندخل في سنة 1999، عززت عدة أحداث الشعور بأنه في القريب العاجل وبأية وسيلة فإن الحقل العلمي سيصل إلى جواب على السؤال الذي يتابعه الكثير منا منذ أن أعطانا جورج غلينر المفتاح الكيميائي الحيوي للويحات ألزهايمر - السؤال ما إذا كان النشواني - بيتا والبروتين النشواني في الدماغ هي فعلاً سموم ألزهايمر. في مختبري الخاص، جاءت الأخبار من واحد من شركائنا في البحث الأستراليين، كولن ماسترز، بأن المركب الرابط - للمعادن الذي شذبه آشلي بوش قد أنقص نشواني الدماغ في الفأر المنقول الجينات الذي يبلغ اثني عشر شهراً من العمر بنسبة 40 في المئة تقريباً. يبدو أن الدواء يحل النشواني - بيتا المتراكم. ومن المثير جداً أن النشواني قد اختفى تماماً في 25 في المئة من الفئران. أظهر العلاج سمية ضئيلة، وصممت مباشرة تجربة ثانية على الفئران الأكبر سناً والمحملين بكمية أكبر من النشواني. كانت الجولة الأولى من النتائج تحمل

وعوداً كبيرة بحيث أن شركتنا قررت أن تقطع الشوط. بدأت الخطط نحو التجارب السريرية.

في مختبرات أثينا ـ التي تبدل اسمها إلى شركة إلان الدوائية ـ لم يعد أحد يضحك على ما بدا من قبل أنه اقتراح غريب قدمه ديل شينك بأن اللقاح الذي يتألف من النشواني ـ بيتا 42 قد يقيد تراكم اللويحات النشوانية في النسيج الدماغي. في تموز/يوليو سنة 1999 شاركت إلان بقية العالم بما كانت تعرفه منذ أكثر من سنة. في واحد من الاختبارات، حقن الباحثون في إلان اللقاح في الفئران اليافعة المنقولة الجينات ـ الفئران المهندسة جينياً لكي تصنع كمية زائدة من النشواني ـ بيتا والبروتين النشواني ـ مرة في الشهر لمدة عام. بعد ثلاثين شهراً، عندما حللت الفئران، لم يوجد إلا عدد قليل من اللويحات، بينما ازدهرت اللويحات في الفئران غير المعالجة التي لها نفس العمر.

يذكر شينك بأنه «لم نجد أي شيء. أي شيء على الإطلاق». لم يجدوا أي لويحات نشوانية تقريباً. «كنت مندهشاً بشكل لا يصدق. قد تظن، في مثل هذه الحالات، أن النتائج الإيجابية ستذهب مختفية». لكنها بقيت ثابتة. يقول إيفان لايبيربيرغ الذي كان حينئذ مدير الأبحاث ويعمل حالياً عالماً أساسياً ومديراً طبياً في إيلان أنه «عندما رأيت النتائج الأصلية،

صدمت فعلاً. ظننت أننا قد ارتكبنا خطأً وأننا عالجنا حيوانات الضبط» ـ أي الفئران التي لم تهندس لكي تصنع اللويحات. لكن لم يكن هناك في الواقع أي خطأ.

زادت الدهشة أكثر حتى من أفعال إيلان. في الاختبار الثاني، عندما أعطي اللقاح للفئران التي تبلغ السنة من العمر والتي كان لديها مسبقاً لويحات نشوانية، منع تشكل لويحات جديدة. وفي حالات معينة بدا حتى أنه يحطم اللويحات الموجودة ويتخلص منها!

انتشرت هذه الأنباء المتفائلة عبر الجرائد، والتلفاز، والمذياع، وشبكة المعلومات. كانت تلك الأنباء جيدة بالنسبة لعملنا أنا وآشلي بوش الأقل شهرة على الفئران، لأنه كان شهادة أخرى على أن اللويحات يمكن أن تختفي. كان مركبّنا ينزع المعادن من النشواني ـ بيتا المعقود، منقصاً من قدرة ليفات النشواني ـ بيتا على تشكيل اللويحات بينما يساعد على حل اللويحات الموجودة مسبقاً. إن لقاح إلان بالمقارنة، يحرض الأضداد التي تجند كمية هائلة من الخلايا الدبقية الدقيقة ـ أكثر مما تستجذبه اللويحات نفسها ـ التي تهضم النشواني ـ بيتا الليفي وتتخلص منها. تدل كل من المعالجتين على أن العلاج يمكنه ليس فقط أن يوقف تشكل النشواني، بل يمكنه أيضاً أن يفككك التوضعات النشوانية الموجودة. لذلك كان الاقتراح العظيم المقدم إذاً، هو أن ألزهايمر يمكن أن يكون عكوساً.

كان تقرير إيلان هو أول تقرير يظهر ذلك. إذا ـ وتبقى هذه إذا كبيرة ـ كان للنشواني ـ بيتا والبروتين النشواني خواص سمية، فإن ذلك يعني أن منع وعكس الإمراضية النشوانية قد يكون طريقة لعلاج ليس فقط المرضى الذين ظهرت الأعراض لديهم حديثاً، بل ربما حتى، أولئك في المراحل المتقدمة من المرض. إن إزالة النشواني ـ بيتا المتراكم يمكنه أن يسمح بإعادة تكون الدارات العصبية، مثلما أن إيقاف التدخين يمكنه أن يمهد الطريق لعلاج الرئتين.

لا بد بالطبع أن يثير دواؤنا المستخلص للمعادن وكذلك لقاح إيلان قلقاً معيناً. بالنسبة لحالتنا، هل ستؤدي إعاقة النشواني ـ بيتا الليفي وحل البروتين النشواني إلى أذى يسببه النشواني ـ بيتا الحر للدماغ؟ وفي حالة إيلان، ستهضم اللويحات النشوانية من قبل الخلايا الدبقية الدقيقة؛ ولكن هل ستكون الخلايا الدبقية الدقيقة قادرة على هضم النشواني ـ بيتا 42 بالكامل والتخلص منه؟ (تظهر دراسات أخرى، مثل تلك التي قام بها تشارلز غلاب، وهو عالم أحياء خلوي في جامعة كاليفورنيا في أيرفاين، أن النشواني ـ بيتا 42 يبقى في الواقع سليماً داخل الخلايا الدبقية الدقيقة). هناك مشاكل أخرى ممكنة في لقاح إيلان. لا يزال البعض يثير الأسئلة عما إذا كانت كمية كافية من الأضداد تستطيع أن تصل إلى داخل الدماغ لتقوم بعمل مفيد، حيث أن الحاجز الوعائي الدماغي عند البشر أكثر تمايزاً

من الحاجز عند الفئران التي اختبر عليها اللقاح. إذا كانت تصل كمية كافية من الأضداد، فإن هناك خطر الاستجابة المناعية الذاتية ـ أن يهاجم العدد الزائد من الخلايا الدبقية المفعلة النسيج الدماغي والبروتينات السليمة. قد تمتد مشاكل المناعة الذاتية إلى نسج غير الدماغ.

منذ أن بدأت المحاولات على الفئران المنقولة الجينات في بداية التسعينيات، فإن الفئران التي تحمل اللويحات والتي تستطيع أن تظهر فاعلية الدواء في إنقاص النشواني ظلت هي الأساس المعمول به. وها قد تحققت سلسلة من النجاح المتعاقب! لكن المسافة من الفئران إلى البشر قفزة واسعة بالنسبة لأي دواء، وكثير من الأدوية لا تتخطى تلك الهوة. ليس الأمر مجرد أن دماغ الفأر يزن فقط غراماً واحداً، في حين يزن دماغ الإنسان حوالي 1,400 غرام. إن دماغ الفأر يتكون من الحصين، والقشر، والأجزاء الأخرى التي ترى في البشر، لكنه كما يقول إيڤان لايبيربيرغ «موصل الأسلاك بطريقة مختلفة تماماً، إن الكثير من الأدوية التي تعمل في الفار لا تبدي أي فعل في البشر».

ظل نقاد الفئران منقولة الجينات يسألون منذ فترة طويلة، كيف يمكن لدماغ حتى الفئران المتقدمة في العمر أن تعكس التعقيد المتطور لدماغ الإنسان البالغ سبعين من عمره؟ وكيف يمكن لنا أن نفترض أن دماغ الفأر منقول الجينات يصنع

النشواني ـ بيتا البشري والبروتين النشواني بنفس الطريقة التي يصنعها بها الدماغ البشري؟ كما أنه حتى لم يظهر أن النشواني ـ بيتا في الفأر يقتل الكثير من العصبونات ـ مما قد يشكك المرء بالنظرية النشوانية. هل السبب هو أن الفئران، حتى استجابة لسمية النشواني ـ بيتا لم تكن قادرة على صنع الكتل المتشابكة، وأن الكتل المتشابكة هي مسامير التابوت التي تدق لموت العصبونات؟

إن الاختبار الحقيقي لا بد أن يكون في البشر. بدأ لقاح النشواني ـ بيتا 42 لشركة إيلان التجارب السريرية في شهر كانون الأول سنة 1999؛ ومثبط النشواني ـ بيتا لبريستول/ سيبيا في آذار/ مارس 2000. بينما دواء شركتنا المعالج للنشواني ـ بيتا بإنقاص المعادن يقيّم للسماح له بالبدء بالتجارب السريرية. حالما يدخل الدواء المرحلة السريرية، فإنه ربما يستغرق سنتين أو أكثر للحكم على سلامته وفاعليته. كم هي بداية رائعة للألفية الجديدة. أم هل الأمر مجرد خيبة أمل كبيرة.

قبل نهاية القرن مباشرة، جاءت نفحة جديدة من الأخبار الرائعة. في أواخر تشرين الأول، نشر روبرت فاسار، ومارتن سيترون، وزملاؤهما في أمجين، وهي مؤسسة تكنولوجية حيوية في ثاوثنت أوك في كاليفورنيا، في مجلة العلوم أنهم وجدوا واحدة من المفرزتين المحيرتين اللتين تحرران النشواني ـ بيتا طليقاً ـ المفرزة بيتا، شريكة المفرزة غاما في التآمر. كان هناك

عدد كبير جداً من الادعاءات التي لا أساس لها عن القبض على المفرزات إلى حد أن الكثير منا لم يثقوا بالإعلان. قال سام ديسوديا معبراً عن عدم تصديقه لمجلة النيويورك تايمز في قصتها في الصفحة الأولى «لقد ظهر الغثاء عقب الغثاء على مدار اثنتي عشرة سنة». لكن كان يبدو أن الفريق الكاليفورني قد استطاع فعلاً أن يحصل على الشيء الحقيقي. بعد سنتين من البحث استطاعوا أن يستخلصوا المفرزة بطريقة عنيفة لا يمكن أن يقوم بها إلا شركة كبيرة لديها إمكانيات ضخمة. فحيث أن المفرزة هي بروتين، فقد بحثوا عن جينتها بوضع الجينات عشوائياً في الخلايا وملاحظة تلك الجينات التي دفع بروتينها الخلية لإنتاج كمية أكبر من النشواني ـ بيتا مصفين المجمع كله للقبض على المشتبه الرئيسي. مع معرفة بنية المفرزة ـ بيتا، لم يعد صانعوا الأدوية مجبرين على صنع مثبطات النشواني ـ بيتا وهم مغمضي الأعين.

لكن لا واحد إلا الأحد. أطلت بعد إعلان أغمين، من بين أشجار الغابة، ثلاث شركات أخرى قد عزلت المفرزة ـ بيتا سميثكلاين بيتشام، و أبجون للدوائيات، وإيلان للدوائيات، تلك التي صنعت اللقاح. يمكن أن تكون النتيجة، كما يلوح اليوم، حرباً صاخبة حول براءة المفرزة، والتي على الأغلب ستذهب إلى الشركة التي تستطيع أن تثبت أنها وجدت المفرزة أولاً. لكن ذلك لن يمنع هذه الشركات من البحث عن مركبات تستهدف المفرزة بيتا.

إن ما وصلنا إليه يشبه كثيراً الإنجازات التي تحققت في أبحاث تناذر نقص المناعة المكتسب في منتصف الثمانينيات. حالما أدرك الباحثون أن تكاثر فيروس نقص المناعة البشري يعتمد على الأثر القاص للبروتياز، فإنهم مضوا في عزل ذلك الأنزيم والوصول إلى طرق لإنتاج مثبطات البروتياز، مما أعطى الكثير من مرضى تناذر نقص المناعة المكتسب فترة جديدة من الحياة. ولكن، وعلى جبهة ألزهايمر، فإن مثبطات النشواني بيتا المعتمدة على تثبيط المفرزات كانت تتطور ضمن الحدود المؤقتة للنظرية النشوانية، اتهام للنشواني - بيتا لم يثبت بعد. مع ذلك، فقد ثبت في النهاية أن المفرزة أمر حقيقي.

هناك مطعم صغير على طرف البحر على الشاطئ الجنوبي لبوسطن أحب أن أذهب إليه في وجبة قبل الظهر أيام الأحد بسبب رائحة الملح في هواء الشاطئ وحقيقة أن المطعم يقدم البيض مع الأفوكادو. كنا أنا وصديق لي هناك منذ فترة وجيزة عندما لاحظت وجود رجل ضعيف أبيض الشعر يجلس على طاولة قريبة بصحبة عائلته. كان كل من كانوا حوله مندمجين في مناقشة حامية، بينما جلس بصمت محشوراً بينهم. كانت النظرة على وجهه خاوية بدون أدنى تعبير، تماماً مثل الفراغ الذي كثيراً ما يشاهد في ألزهايمر.

فجأة دب الهياج حول طاولته. بينما كان الرجل نفسه

يأكل أخطأ في البلع ـ علامة أخرى على احتمال الإصابة بألزهايمر ـ وبدأ يغص. أسرعت النادلة وأمسكت به من الخلف محاولة أن تجري له مناورة هيمليش لتخرج قطعة الطعام العالقة. لم تكن محاولتها ناجحة، وجاء رجل ضخم يرتدي سترة الوطنيين لمساعدتها، لكنه أخفق بدوره. كان اللون يختفي من وجهه، لذلك هرعت إلى مساعدته. نهضت بالرجل وعصرته عدة عصرات شديدة حتى خشيت أن أكون قد كسرت بعض أضلاعه. في العصرة الرابعة قذفت قطعة من النقانق قذفاً من حلقه. كان بعض الحضور قد اتصل بالطوارئ، وإلى أن وصلت شاحنة الإطفاء مسرعة، كان الرجل قد بدأ باستعادة روحه ولونه. أبدت العائلة شكرها وامتنانها، وبعد عدة أسابيع تلقيت رسالة من مركز الإطفاء والطوارئ يعبر فيها عن شكره.

كم بدا الأمر عجيباً. أن أكون على بعد عدة أميال من المختبر وأخيراً أستطيع أن أنقذ حياة مريض ألزهايمر، ولو كان لفترة وجيزة. سبحان مسير الكون.

وضعتني الأقدار أيضاً بتماس مع عائلة نونان. كنا قد ظهرنا قبل عدة سنوات في برنامج 20/20 التلفزيوني معاً في فقرة عن داء ألزهايمر، ولكنا كنا قد صوِّرنا منفصلين ولم نجتمع. حيث أن العائلة قد قررت ألا تجلس مكتوفة الأيدي في مواجهة المرض الذي يصيب بعضاً من أفرادها، لم تكتف العائلة بالتبرع بعينات الدم والجلد لمشفى ماساتشوسيتس العام

لكي يسبر الـ د.ن.أ، بل إنهم كانوا يشاركون أيضاً خبرتهم مع المجموعات الكبيرة والصغيرة وبدأوا مسابقة دراجات سنوية لحشد الدعم لمرضى ألزهايمر. قلت بأنني سوف أحاول أن أبقيهم على اطلاع على آخر المعلومات عما وصل إليه العلم. كانت هذه هي أول مرة اجتمع فيها بعائلة عملت وحدتي على الـ د.ن.أ ـ كل الـ د.ن.أ له رقم ولا تعرف هوية حامله.

وهكذا في يوم من الأيام اجتمع معي ثمانية من أبناء جوليا العشرة في غرفة الاجتماع في الطابق السادس من البناء 149. لقد أعطوني الانطباع بأنهم مجموعة متفهمة نشيطة من الأصدقاء الحميمين، الكثير منهم في عمر يقارب عمري، تواقة إلى المعلومات التي قد تساعدهم في حربهم الشجاعة. راجعت معهم، وأنا أخبرهم بأنني أشعر وكأنني ألقي خطبة على الفصحاء، ما نعلمه عن الجينات والإمراضية. كان لديهم معلومات مسبقة جيدة عن الصورة الجينية التي أرسمها لهم.

عندما انتقلت للحديث عن وسائل العلاج المحتملة، وجدت نفسي، كما يحصل لي كثيراً وأنا أتكلم مع الأشخاص المعرضين للخطر، أسير على خيط رفيع. أردت أن يشاركوا مجتمع الأبحاث تفاؤله، حيث يعتقد الكثير منا أنه يمكن أن تظهر معالجة فعالة في غضون خمس إلى عشر سنوات. لكنني لم أرد أن أعطيهم آمالاً كاذبة. مهما يكن، لقد كان هناك قطع مهمة من الأحجية لا تزال في طي المجهول: الآلية المحددة

التي تسبب بها طفرات المرض الباكر البدء الداء؛ لماذا يتراكم النشواني ـ بيتا فقط في الدماغ بينما يصنع في كامل الجسم؟ إلى أي حد يرتبط النشواني ـ بيتا ببروتين التاو؟ وما إذا كان النشواني ـ بيتا مسؤول حقاً عن فقد العصوبات المريع الذي يحصل في ألزهايمر. إن الشر يكمن في هذه التفاصيل، ولا يزال هناك عدد ضخم منها يجب أن يكشف. لكن التقدم الذي حصل تقدم هائل. لكل من العمليات الجزيئية التي ذكرت، يمتلك العلم هدفاً دوائياً، وهناك أكثر من دزينة من الأهداف المحددة حالياً. هناك أكثر من ستين دواءاً جديداً لألزهايمر في طور التطوير.

من المستحيل عدم وجود استثناءات؛ مهما يكن، فإننا على شفا التجارب الدوائية. هناك ضوء نسير فيه، تقودنا أعز موجودات العلم ـ سلسلة من الحقائق التي حصلنا عليها بشق الأنفس.

آب/أغسطس 1999. غادر واحد وعشرون راكباً دراجة منطقة بيركشاير وخلال يومين متتاليين، تحت السماء المليئة بالغيوم، مجتازين أحياناً عبر برك الماء، انطلقوا على عرض ماساتشوسيتس، يشقون طريقهم في تلك الولاية التي فيها 130,000 شخص مصاباً بداء ألزهايمر. كان كل ميل من الأميال في «رحلة الذاكرة» هذه ـ التي بدأها أبناء جوليا منذ ثلاث سنوات ـ يبعث الأمل، ويزيد في إدراك العامة، ويجمع دولارات للأبحاث في داء ألزهايمر. سيجمع المشاركون في هذه السنة ما يقارب 50,000 دولار ـ تقريباً ضعف مجموع ما جمع في السنة الماضية وما يكفي لتغطية رواتب ومعدات باحث يافع لمدة سنة كاملة. كان لدى الكثير من المشتركين آباء أو أمهات مصابون بالمرض؛ وكان البعض منهم يعاني نفسه من الأعراض الباكرة للمرض. بينما يصعدون في شارع بيكون وينهون رحلتهم أمام قبة بوسطن الذهبية، لا يزيدون على أن يشكلوا مجموعة صغيرة «تتعقب الظلال» ـ على حسب وصف إحدى بنات جوليا لمرضها. ينادي المجتمعون ـ المتسابقون، وفريق التنظيم، وأبناء جوليا وأحفادها، والمشجعون ـ برسالة نقية وبسيطة في القاعة الكبيرة في بناء الولاية: «لا نريد لأبنائنا أن يروا هذا الظلام. يمكننا أن نتغلب عليه».

خاتمة

بينما كان الكتاب ينتقل إلى الطباعة، تم اجتياز أكبر عقبة في علم الأحياء. أعلن العلماء من شركة سيليرا للمجينات ومشروع المجين البشري الذي تموله الحكومة الفدرالية معاً، وقبل الوقت المحدد بكثير، أنهم قد حددوا راموز الـ د.ن.أ العرق البشري وحروف الحياة التي تشكلها. لم يقرأ العلماء مجين عضوية مستقلة حتى سنة 1995 ـ جرثوم يسمى الأنفلونزا المحبة للدم (1,743 جينة). تبعت الخمائر سنة 1996، وهي أول راموز كشف لعضوية تحتوي على نواة خلوية وبالتالي فهي من أقرباء جميع النباتات والحيوانات (6،000 جينة). بعد سنتين، كشف العلماء على كامل ترتيب أسس أول عضوية متعددة الخلايا. الدودة المجهرية كينورهابديتس إليغانز، دودة الأقذار الصغيرة جداً (19,099 جينة).

والآن الإنسان الحكيم. أخيراً سيكون للوراثيات البشرية جدولاً خاصاً من العناصر كمرجع. لكن الوقت لا يزال مبكراً في أول النهار، وهناك الكثير يجب إنجازه. لا يزال علينا

تحديد ووصف العدد الضخم من الجينات ضمن تسلسل المجين. ويجب علينا تحديد هوية العدد الضخم من البروتينات الذي تصنعه الجينات، وأفعالها المختلفة ضمن الجسم، والعواقب التي تحصل إذا ما شذت. يمكن أن يستغرق ذلك معظم القرن، مع أن المعلومات الوراثية من العضويات الأخرى يمكن أن تساعدنا. على سبيل المثال، فإن كل جينة ـ وبالتالي كل بروتين ـ في الخمائر يظهر بشكل مشابه في البشر.

دعنا نأمل ونحن نعتمد على مجين الكائنات الأخرى بحثاً عن البصيرة فيما يخص مجيننا، بأننا سوف نحترم جميع أشكال الحياة أكثر وأكثر. إن مجيننا ومجين الفأر متشابه بحوالي 97 في المئة. ودعنا نأمل أن هذه المنطقية الأشمل سوف تقودنا في طريقنا لتطبيق هذا الجبل من المعلومات عملياً. كما يقول جيم غوسيلا كثيراً فإن «جميع المعلومات جيدة، ما يقلق هو طريقة استعمالها».

أما فيما يتعلق بالجينات البشرية المرتبطة بألزهايمر، فإن التقارير الجديدة تدعم اعتقاد فريقنا في مشفى ماساتشوسيتس العام بأن جينة أ2م آثمة في الداء المتأخر البدء، بعد أن فشلت سلسلة من دراسات الحالة ـ الضابط على الدوام في إيجاد مثل هذا الدليل. استخدمت ثلاث فرق التكنولوجيا الجديدة المعتمدة ـ على ـ العائلة التي قادتنا إلى الجينة أ2م وأكدت العلاقة بين أنماط أ2م وزيادة خطر الإصابة بالمرض. ربطت ثلاث

مجموعات أخرى جينة أ2م بزيادة النشواني في الدماغ. في نفس الوقت، في مشفى ماساتشوسيتس العام كان مسح الـ د.ن.أ المؤسسة القومية للصحة العقلية يظهر مؤشرات كثيرة لجينات أخرى تسبب المرض المتأخر البدء، مع وجود مرشح قوي جداً على الصبغي 10. يقترح تقرير نشره مختبر إيلين فيجسمان في جامعة واشنطن أنه قد يوجد بالإجمال خمس إلى ست جينات متورطة في داء ألزهايمر المتأخر.

على الرغم من الأدوات الإحصائية الأدق، فإن أكبر مشكلة تواجه علماء الوراثة لا تزال الحصول على دليل قاطع على تورط جينات الداء المتأخر البدء، وكيف تتشارك مع العوامل الأخرى الداخلية والخارجية لتأتي بالمرض. حيث أن أكثر من دزينة من مرشحات ألزهايمر تفحص في مختبرات مختلفة، وأن عدداً كبيراً بلا ريب سيظهر للعيان، فقد تمضي عدة سنين قبل الوصول إلى شرح مفصل. إضافة إلى الجينات المعنية حتى الآن، فإن الكثير منا يتوقع أن تلك الجينات التي لم تحدد هويتها بعد تشجع بشكل أو بآخر على تراكم النشواني ـ بيتا السام.

في منتصف 1999، عزل مختبر بلاس فرانغيون في جامعة نيويورك بروتيناً نشوانياً آخر مرتبطاً بالخرف، بروتيناً يمثل حسب وجهة نظري مجرماً مماثلاً لما يحصل في داء ألزهايمر. إن الخرف البريطاني العائلي مختلف بشكل كبير عن داء ألزهايمر؛

فهو نادر، ومثل الكثير من الأمراض النشوانية الأخرى، فإنه يحدد إصابته في معظمها بأوعية الدماغ الدموية. تحتوي المادة الرمادية في دماغ المرضى على كتل متشابكة وبعض لويحات النشوانية الكثيفة، ولكن الكثير منها يحتوي على لويحات أكثر توزعاً. لكن هناك تشابهاً كبيراً وهو أن طفرة جينية (على الصبغي 13) تترجم بكميات كبيرة من اللييفات غير القابلة للانحلال تسبح حرة بين عصبونات المادة الرمادية. ربما كانت هذه اللييفات، التي تختلف عن لييفات نشواني ـ بيتا ألزهايمر مع أنها يمكن أن تقارن بها، تسبب موت الخلية. يبدو أن كل ما يتطلبه الأمر هو تراكم لييفات نشواني من أي نوع بغزارة في مناطق الذاكرة لكي تحرض الالتهاب، وتشكل الكتل المتشابكة، وفقد العصبونات، والوفاة. أما لماذا، لا تتعدى اللويحات الكثيفة في هذا المرض النادر على المادة الرمادية، فلربما أن طبيعة لييفاته لا تسمح بمثل هذا التشكل.

تدور المناقشات بجذل بين علماء العلوم العصبية حول الإدراك الجديد بأن الكثير من الاضطرابات الدماغية تتبع نفس المنهج ـ من طفرة جينية إلى بروتين مضطرب مطوي بشكل خاطئ يشكل لييفات ويكوّن تجمعات صلدة كالصخر لا يمكن للجسم أن يتخلص منها. من أمثلة الأمراض الأخرى، عدا ألزهايمر، التي تتشكل فيها ضمن الدماغ توضعات من نوع أو آخر ـ في الحالات التالية، عادة ضمن الخلية ـ داء باركنسون،

الذي يحصل فيه تراكم لعناقيد صغيرة تسمى أجسام لوي؛ وأمراض البريون التي تتشكل فيها حزم عصيات البريون؛ وداء لو غيهرغ ومضامينه الكثيرة؛ وداء هنتنغتون واضطرابات عصبية أخرى تنبع من الـ د.ن.أ متكرر بشكل زائد يملأ الخلايا الدماغية بجزيئات غير قابلة للانحلال.

تقول آن يونغ، رئيسة قسم الأمراض العصبية في مشفى ماساتشوسيتس العام، بأنه « من المثير جداً رؤية ظهور هذه الأشياء المشتركة، لم يثبت في أي من هذه الأمراض أن أجزاء البروتين أو تجمعاتها هي السبب الوحيد للمرض، ولكن القطع سامة على الغالب في الكثير من الحالات. ينشأ الكثير من هذه الأمراض ببطء شديد، لذلك هناك أمل أكبر بالتدخل بعملية تراكم البروتين». أما بالنسبة لألزهايمر، فلقد لوحظ مؤخراً أنه عدا عن الكمية الغزيرة من النشواني ـ بيتا خارج الخلايا، فإن النشواني ـ بيتا يمكن أن يتراكم داخل العصبونات. مع أن هذه الكميات ضئيلة جداً، فلقد بدأت أبحاث مكثفة لتحديد ما إذا كانت مؤذية.

هناك موجودات حديثة تتوافق فعلاً مع فكرة أن ليفات النشواني هي قوة مسيّرة في تيار إمراضية ألزهايمر.

من بعض هذه المجودات، أن مايك مولان وزملاءه قد وجدوا دليلاً قوياً في الفئران أن ببتيد النشواني ـ بيتا يحرض

خلايا النظام المناعي الدبقية الدقيقة والتي، كما شرحنا، قد تساهم في وفاة العصبون. أظهر فريق جامعة جنوب فلوريدا أنه إذا منعت الخلايا الدبقية من الارتكاس لوجود النشواني ـ بيتا، فقد تنقص فقد العصبونات، مما يدل وجود هدف آخر يمكن أن تستهدفه الأدوية.

رداً على الوصف «بالكلام التافه» جاء اقتراح مختبر دينيس سيلكوي بأن بروتين البريسينيلين 1 في ألزهايمر قد يكون هو نفسه المفرزة غاما، إحدى البروتيازات المحررة للنشواني ـ بيتا، فقد كشف كل من فريق ميرك ومختبر سيلكوي بشكل مستقل عن دليل أكثر مباشرة. قد يتطلب إثبات أن البريسينيلين 1 هو المفرزة غاما المزيد من الأدلة، ولكن إن ثبت ذلك، فكما يفعل صانعوا الأدوية الآن بالمفرزة بيتا المكتشفة حديثاً، فإنه يمكنهم أن يصنعوا مركبات تواجه البريسينيلين بهدف إنقاص لييفات النشواني ـ بيتا.

منحت دراستان مزيداً من المصداقية لفكرة أن تراكم النشواني ـ بيتا في الدماغ هو سلاح ألزهايمر للدمار الشامل. اكتشفت مجموعة بروس يانكنر في مشفى الأطفال أن للنشواني ـ بيتا المحقون أثراً ساماً على أدمغة القردة المتقدمة في السن، ولكن ليس على الثدييات اليافعة أو الفئران. قد يوحي ذلك بأهمية الدور الذي يلعبه الهرم كعامل مؤهب في ألزهايمر، وأن سمية النشواني ـ بيتا خاصة ليس فقط بالأدمغة المتقدمة في السن

فحسب بل خاصة أيضاً بالأدمغة الأكثر تطوراً. من المغري أن نفكر بأن ذلك قد يفسر لماذا لا تظهر نماذج الفئران المنقولة الجينات المحشوة بلييفات النشواني ـ بيتا فقداناً كبيراً للعصبونات.

وأخيراً فقد أظهرت دراسة قام بها فريق جوزيف بوكسبوم في كلية طب جبل سيناء والمتعاونون معه في جامعة روكفيلر وكلية ألبرت آينشتاين توافقاً شديداً بين إجمالي ارتفاع النشواني ـ بيتا وتقدم الخرف. لا يمكن استخلاص أن النشواني ـ بيتا هو الذي يسبب الحصول الخفي للخرف. مع ذلك إذا كان هناك أي شك حول العلاقة بين تراكم النشواني ـ بيتا الدماغي والتدهور العقلي، فإن هذه الدراسة يجب أن تزيل هذه الشكوك.

على جبهة الأدوية، قدمت مجموعة كارين دف في جامعة نيويورك أحد أكثر الاكتشافات الحديثة بعثاً للأمل. بعد إظهار أن الحمية عالية الدسم تزيد إنتاج النشواني ـ بيتا في ذكور الفئران المنقولة الجينات، مضى الباحثون بإعطاء الفئران دواء خافضاً للكولسترول، وشاهدوا، بما يبعث الأمل، أن مستويات النشواني ـ بيتا قد تناقصت. باستعمال نفس النوع من الدواء، لاحظ مختبر كونراد بيروثر في جامعة هايدلبيرغ تناقصاً في مستويات النشواني ـ بيتا الطبيعية في قوارض غينيا. إذا كانت الكمية الزائدة من النشواني ـ بيتا في الدماغ هي عيب ألزهايمر،

فإن التجربتين كليهما تشيران إلى علاج متوفر بسهولة. لا يزال لغزاً معرفة الكيفية التي تعمل بها الأدوية الخافضة للكولسترول ضد النشواني ـ بيتا.

في كانون الثاني/يناير سنة 2000، أرسل لي زميلي آشلي بوش بريداً إلكترونياً يحمل أخباراً سعيدة من أستراليا. تساءل في رسالته «هل يمكن أن يكون الأمر صحيحاً؟». في المجموعة الثانية من الأبحاث، أنقص مركب شركتنا لييفات النشواني ـ بيتا في أدمغة الفئران المنقولة الجينات التي تبلغ واحداً وعشرين شهراً من العمر بحوالي 50 في المئة. (يصعب في الفئران منقولة الجينات بهذا العمر أن تجد جزءاً من القشر الدماغي لم تغمره اللويحات.) وحيث أنني لم أكن أتوقع مثل هذا القدر من الأثر فقد دهشت جداً. كان يمكن لنتائجنا الإيجابية في الفئران الأقل عمراً أن تكون مجرد وهم. إن الشركة قد مضت الآن في المرحلة الأولى من التجارب السريرية لتقييم سلامة الدواء. حالما نتأكد من السلامة، فإننا نتطلع بشغف إلى المرحلة الثانية واختبار المركب بفاعلية على المرضى.

مع وجود إشارات كثيرة بأنه قد تكون هناك أدوية مفيدة لألزهايمر على الطريق، تركز المزيد من الاهتمام على تطوير وسائل تشخيصية متينة. إن الوسائل التشخيصية جيدة، إذا كنا نأمل، كوسيلة وقائية، أن نكتشف تبدلات ألزهايمر الداخلية الباكرة قبل ظهور الأعراض الواضحة بسنوات. كما أشار زافين

خاتشاتوريان، فبينما يظهر ألزهايمر على الأغلب في مراحل متأخرة من العمر، فإنه في الواقع داء اليافعين، حيث أن تبدلاته تستمر سنوات قبل أن يظهر المرض للعيان. إن أفضل الوسائل التشخيصية ستكون تلك التي يمكنها أن تكتشف عيوب المرض الوراثية في مجين الشخص؛ أو تلك التي تستطيع أن تكتشف التغيرات الكيميائية الحيوية في الدم أو/ و السائل الدماغي الشوكي؛ أو تلك التي يمكنها أن تكتشف التبدلات التركيبية في الدماغ.

في صنف المرض باكرالبدء، تتوفر حالياً فحوص دموية فاعلة لبعض طفرات الداء الباكر البدء المكتشفة. هذه الفحوص متوفرة تجارياً، وهي تجرى ضمن إطار عام من فحص عصبي أوسع في المؤسسات الطبية الجامعية. تتطلب كل من هذه الفحوصات استشارات جينية ونفسية إضافة إلى احتياطات قضائية تضمن السرية من طرف المركز الذي يقوم بالفحص. قد يريد بعض الأشخاص المعرضين للخطر والذين أحد والديهم مصاب بألزهايمر باكر، والذين قد يعانون من بعض فقدان الذاكرة هم أنفسهم، أن يُختبروا، لأن ذلك قد يساعدهم ويساعد عائلاتهم على اتخاذ قرارات مهمة حول مستقبلهم. ولكن بما أنه لا توجد أدوية فعالة بعد، فإن معظم أولئك المعرضين للخطر لا يريدون أن يعرفوا إن كانوا مصابين، وذلك أمر ممكن تفهمه.

في النمط المتأخر البدء، توجد اختبارات دموية لنمط

الأبوليبوبروتين ي. ولكن، وكما ذكرنا سابقاً، بينما يمكن لنمط الأبوليبوبروتين ي 4 أن يزيد من خطورة الإصابة بألزهايمر، فإنه لا يعني بالضرورة أن الإصابة ستحصل. لذلك، ففي معظم الحالات لا ينصح بإجراء اختبار الأبوليبوبروتين ي.

إضافة إلى الاختبارات الجينية، فهنالك مداخلات تشخيصية أخرى كثيرة في طور الاختبار. أحد أكثر هذه الاختبارات وعداً هو التصوير بالرنين المغناطيسي. عندما يستعمل هذا التصوير لمسح أدمغة الأشخاص الذين هم إما معرضون وراثياً أو يظهرون الخرف فعلاً، فإنه يمكن أن يراقب ما إذا كانت المناطق المهمة للذاكرة ـ القشر الشمي الباطن أو الحصين، بالخاصة ـ تظهر انكماشاً يدل على ألزهايمر. هناك استعمال آخر للتصوير بالرنين المغناطيسي قيد التطوير يسمح للأطباء برؤية اللويحات والكتل المتشابكة بشكل مباشر. حتى ولو كانت هذه الآفات مظهراً للمراحل المتقدمة، فإن مراقبة عددها قد يعطي إنذاراً باكراً. عندما تأتي الأدوية الفعالة، فقد يفيد التصوير بالرنين المغناطيسي أيضاً في مراقبة قدرة الأدوية على إبطاء تشكل اللويحات والكتل المتشابكة ومقدار فقد الحجم الدماغي.

في شهر نيسان/ أبريل سنة 2000، أظهرت دراسة قام بها فريق ماريلين ألبرت في مشفى ماساتشوسيتس العام، والتي تعاون مختبري فيها، أن التصوير بالرنين المغناطيسي، عندما

يضبط لتقييم تبدلات القشر الشمي الباطن في المرضى الذين يعانون من الأشكال الخفيفة من النسيان، فإنه يمكن أن يوحي بالسرعة التي سيتحول فيها المريض إلى الداء المتكامل. خمن الباحثون من قبل أن القشر الشمي الباطن يتنكس باكراً. من المذهل الآن، أنك تستطيع أن ترى دليلاً مباشراً، وتستطيع فعلاً أن تشاهد تطور المرض في الشخص الحي. يعطينا ذلك طريقة لمتابعة معدل وشدة تطور المرض؛ ولمعرفة ـ بهدف تطبيق الأدوية ـ من سيصاب بالمرض عاجلاً لا آجلاً.

تستمر الآمال العريضة بالتزايد بأنه في يوم ما، بقياس تغير بروتين معين في الجسم، سيحصل الأطباء على واسم يمكنه أن يظهر بسهولة ما إذا كان الشخص يملك قابلية للإصابة بألزهايمر. يستمر الباحثون لتحقيق ذلك الهدف بتحديد ما إذا كانت الفحوصات على الدم أو السائل الدماغي الشوكي تستطيع أن تكشف ارتفاع النشواني ـ بيتا 42 أو تكشف بروتين التاو غير الطبيعي.

في المستقبل، قد يكون الاختبار التشخيصي الذي لا بديل له هو تعيين نمط مجين الشخص. يمكن أن يوضع كامل مجين الشخص على شريحة حيوية تحوي على جميع الطفرات وتعددات الأشكال المعروفة في ألزهايمر. عندها فإن الـ د.ن.أ سيتحد أو لا يتحد مع تلك النقاط الخطيرة. يمكن للمسح بالكومبيوتر للشريحة الحيوية أن يظهر بسهولة أي عيب في

الـ د.ن.أ، مستغنياً عن الطرق الحالية التي تستغرق الوقت الطويل والمستعملة في معرفة ألائل جينات الشخص. قد يظهر النمط الناتج معلومات أخرى قيمة، مثل خطر الشخص العام بالإصابة بألزهايمر (حسب الشذوذات الموجودة)؛ والفترة الزمنية قبل بدء المرض؛ وأية معالجة ستكون أكثر فاعلية وأيها سوف يسبب آثاراً جانبية سيئة.

إن النظرة المستقبلية للتغلب على ألزهايمر تتمحور حول المشاركة الفعالة بين المسح الجيني ـ المترافق دائماً مع التشاور والاحتياطات الصارمة ـ والأدوية الواقية التي تلائم بأمثل شكل مجين الشخص. وضع الأساس فعلاً لتحقيق ذلك. قد يحصل ذلك في سنة 2010 أو بعدها. إذا قرر الشخص الذي لديه قصة عائلية للإصابة بألزهايمر، أو ربما بدون قصة عائلية، أن يحدد درجة تأهبه لداء ألزهايمر. عندها تراجع القصة العائلية؛ ويحدد نمط المجين؛ وتقاس مستويات النشواني ـ بيتا وبروتين التاو وربما بروتينات معنية أخرى. يجرى قياس معاير لمناطق معينة من الدماغ عبر التصوير بالرنين المغناطيسي. إذا قرعت هذه الاختبارات ناقوس الخطر، فإن وجد علاج سحري واحد ـ كلقاح على سبيل المثال ـ يكون ذلك العلاج المختار. ولكن على الأغلب أن الحاجة ستدعو إلى طيف من المعالجات التي ستعطى حسب عمر الشخص، ونمط مجينه، ومرحلة المرض. إذا ثبت أن النشواني ـ بيتا هو المجرم في داء ألزهايمر، فقد

يوصف مزيج من المعالجات اليومية تعيق النشواني ـ بيتا بطرق كثيرة ـ بتثبيط فاعلية المفرزات، وبمنع تراكم النشواني ـ بيتا، وبتشجيع التخلص منه. قد تقوم أدوية أخرى بتلطيف المظاهر الكيميائية الحيوية المهددة في سلسلة أحداث المرض أو بتحسين التجدد العصبي. إذا لم نتمكن من شفاء ألزهايمر، فيجب أن يكون الهدف هو تحويله إلى حالة مزمنة قابلة للتدبير.

يوجد اليوم إدراك متنام بأن أسوأ ما نفعله هو أن نزيد من فترة المرض الأخيرة، مجمدين المريض بحالة مريعة من فقدان الهوية. من المهم جداً أيضاً تقرير متى تبدأ المعالجة. بما أنه يبدو أن عيب المرض على المستوى الجزيئي يبدأ في مرحلة مبكرة من العمر، فهنالك أسباب تدعو للاعتقاد بأن التدخل يجب أن يبدأ بمرحلة مبكرة نسبياً من العمر. يبدو ذلك ثمناً زهيداً ندفعه مقابل إخضاع ألزهايمر.

تهدد التقديرات الجديدة، أنه بحلول منتصف القرن، فسيوجد في العالم 45 مليون مريض ألزهايمر ـ ثلاثة أضعاف العدد الموجود حالياً. أحضر دواءً ناجعاً عسى أن يستطيع عدد كبير من هؤلاء أن يعيشوا سنين ذهبية بذهن نقي وذاكرة متينة.

ملاحظات

الفصل 1

- إن فكرة استعمال انحرافات الـ د.ن.أ لرسم خارطة للمجين البشري كانت لا تزال تدخل لتوها في المعلومات العلمية العامة. وضحت مقالة أصبحت الآن تاريخية في أيار/مايو من تلك السنة القيمة التي لا نظير لها لهذه الطريقة. من بين كاتبي المقالة كان ديڤيد بوتشتاين من مؤسسة ماساتشوسيتس للتكنولوجيا وريموند وايت من جامعة ماساتشوسيتس في وورسستر، وهم أول من استخدم انحرافات الـ د.ن.أ في تشريح المجين البشري وأكثر من شجع على هذه الطريقة. مرجع المقالة هو التالي: بوتشتاين، د.، وايت، ر. ل.، سكولنيك، م.، و ديفيس، ر. دبليو.، «إنشاء خارطة الارتباط الجيني في البشر باستعمال تعدد أطوال القطع المقيد»، المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية 32، 314 ـ 331 (1980).

- عبر التاريخ، كانت التواءات الوجه والجسد التي تحصل في داء هنتنغتون كثيراً ما تفسر بشكل خاطئ ومأساوي. تقدم الكثير من الوثائق الأدلة على أنه في زمن المستعمرات تسبب نمط من هنتغتون كانت مصابة به عائلة بريطانية وصلت إلى خليج بوسطن سنة 1630 في أن ينظر إلى بعض المنحدرين من هذه العائلة على أنهم سحرة وأن يحاكموا على ذلك ـ خاصة امرأة اسمها إيليزابيث ناب التي وسمت بأنها ساحرة غروتون. هناك مرجع مثير للاهتمام في مقالة كتبها ب. ر. فيسي، «حول انتقال داء رقص هنتغتون خلال 300 سنة»، في مجلة الأمراض العصبية والعقلية 76 (كانون أول/ديسمبر 1932)، صفحة 553.

- حدد موقع مسبر جي8 العام على الصبغي 14 من قبل سوزان نيلر، عالمة وراثيات جزيئية في مؤسسة روسويل بارك ميموريال في بافالو. طورت نيلر طريقة فريدة لمطابقة قطع من الـ د.ن.أ بمكانهاعلى الصبغي تتضمن تكاثر الصبغي البشري داخل خلايا القوارض.

دراسة

أول دراسة تحدد جينة مرض (هنتنغتون) باستعمال واسمات الـ د.ن.أ عشوائية:
غوسيلا، جيه. ف.، ويكسلر، ن. س.، نيلر، س. ل.، أندرسون، م. أ.، تـانـزي، ر. ي.، واتـكـنـز، ب. سـي.، أوتـيـنـا، ك.، والاس، م. ر.، ساكاغوشي، أ. واي.، يونغ، أ. ب.، شولسون، أي.، بونيلا، ي.، مارتن، جيه. ب.، «واسمات الـ د.ن.أ متعددة الأشكال مرتبطة جينياً بداء هنتنغتون»، الطبيعة 306، 234 ـ 238 (1983).

الفصل 2

- يظهر الاستشهاد بقول رادولف فيرتشو، «فقط عندما نكتشف . . » في ملاحظة تحت الخط في فصل عن الداء النشواني في كتاب فيرتشو التشريح المرضي الخلوي المبني على الدراسات النسجية الفيزيولوجية والإمراضية؛ عشرون محاضرة (نيويورك: ر. م. دي ويت، 1858)، صفحة 415.

- اقتبست ترجمة الوصف السريري لحالة أوغست د. من: القصة المبكرة لداء ألزهايمر، تحرير كاثلين بيك، لويجي أمادوسي، غيانكارلو بيبي (بافودا، إيطاليا: دار نشر ليفيانا، 1987) نشر دار نشر رافين، نيويورك.

- ظهرت مقالة كاتزمان الافتتاحية، «انتشار وخبث داء ألزهايمر؛ داء قاتل رئيسي»، في ملفات الأمراض العصبية 33، 217 ـ 218 (1976).

- يزن الدماغ السليم، وسطياً، من 1300 ـ 1400 غرام، بينما يزن الدماغ المصاب بألزهايمر وسطياً حوالي 1000 غرام.

- تظهر محادثة غلينر مع الرئيس ريغان على منبر اتحاد سان دييغو في 6 نيسان/ أبريل، 1995.

دراسات

وصف ألزهايمر الأصلي للمرض:
ألزهايمر، أ. باللغة الألمانية (1907)
الوصف الأصلي للمكونات البنيوية للكتل المتشابكة:

كيد م.، «ليفات حلزونية مزدوجة بالمجهر الإلكتروني في داء ألزهايمر»، الطبيعة 197، 192 ـ 193 (1963).

دراسة مبكرة تظهر بنية اللويحات الهرمية:

تيري، ر. د.، غوناتاس، ن. ك.، وايس م.، « دراسات البنية الدقيقة في خرف ألزهايمر قبل الهرم»، المجلة الأمريكية للتشريح المرضي 44، 269 ـ 287 (1964).

مقالة مميزة تحدد ألزهايمر في الأشخاص المتقدمين في السن:

بليسد جي.، توملينسون، ب. ي.، و روث، م.، «التوافق بين طرق القياس الكمي للخرف والتبدلات الهرمية في المادة الرمادية الدماغية للأشخاص المتقدمين في السن»، المجلة البريطانية للطب النفسي 114، 797 ـ 811 (1968).

دراسة تظهر أن البروتين النشواني يحتوي على بنية الصفائح المطوية بيتا

يانيس، ي. د.، وغلينر، جي. جي.، «دراسات الحيود الشعاعي لليفات النشواني»، مجلة الكيمياء النسجية والكيمياء الخلوية 16، 673 ـ 677 (1976).

دراسة كمثال تظهر العجز الكولينيرجي في ألزهايمر:

ديفيس ب.، و مالوني أ. جيه. ف.، «الفقدان الانتقائي للعصبونات الكولينيرجية المركزية في داء ألزهايمر»، لانست 2، 1400 ـ 1403 (1976).

تقرير غلينر وونغ الأصلي حول الببتيد بيتا:

غلينر جي. جي.، و ونغ، سي. دبليو.، «داء ألزهايمر: تقرير مبدئي عن تنقية وتحديد صفات بروتين نشواني غريب في الأوعية الدماغية»، نتائج أبحاث

كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية 120، 885 ـ 890 (1984).

مقالة ماسترز وبيروثر على تحديد تسلسل مكونات الببتيد بيتا في اللويحات النشوانية:

ماسترز، سي. ل.، وزملاؤه «بروتين اللب في اللويحات النشوانية في داء ألزهايمر وتناذر داون»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 82، 4245 ـ 4249 (1985).

الفصل 3

- تظهر الرسالة التي كتبها علماء الوراثيات البريطانيين حول حجب جيم غوسيلا لمسبر جي8، إضافة إلى رد غوسيلا في الطبيعة 320، 21 ـ 22 (1986).

دراسات

أول دراسة تظهر وجود بروتينات ممرضة تسمى البريونات:

تقرير يظهر أن نشواني الأوعية الدموية الدماغية هو نفسه في مرضى داء ألزهايمر وتناذر داون: غلينر جي. جي.، و ونغ سي. دبليو.، «داء ألزهايمر وتناذر داون: الاشتراك في بروتين لييفي فريد دماغي وعائي»، نتائج أبحاث كيميائية حيوية وفيزيائية حيوية 122، 1131 ـ 1135 (1984).

الفصل 4

- جمعت العائلة الألمانية من قبل بيتر فروميلت في عيادة باڤاريا في ألمانيا الغربية. جمعت العائلة الروسية بشكل أساسي من قبل دانييل بولين، الذي كان آنذاك في كلية طب جامعة ماساتشوسيتس، بمساعدة ديڤيد دراتشمان في نفس المؤسسة.

- يعتقد أن الخلايا الدبقية تشكل أكثر من 80 في المئة من خلايا الدماغ. كانت هذه الخلايا تستحوذ في الماضي على اهتمام أقل من العصبونات. أما اليوم، فبسبب وجود دلائل جديدة على أنها قد تتدخل في الذاكرة، فإنها تستقطب أبحاثاً أكثر نشاطاً.

- قدمت أرقام الدراسة غير الرسمية عن النساء اللواتي يحضرن اجتماعات جمعية العلوم العصبية من قبل جمعية العلوم العصبية.

- عندما سئل غولدجابر عما يذكره عن يوم تشرين الثاني/نوفمبر ذلك في واشنطن سنة 1986، ادعى أنني طلبت نسيلة مختبره للقيام بدراسات جينية على عائلات مشفى ماساتشوسيتس العام وأنني لم أحضر دليلاً على جينة مختبرنا النشوانية لمختبره.

دراسات

مقالة تصف عدم قابلية الكتل المتشابكة للانحلال:

سيلكوي، د. جيه.، إيهارا، واي.، و سالازار، ف. جيه.، «داء ألزهايمر: عدم حلولية لييفات حلزونية مزدوجة منقاة جزئياً في الصوديوم ديكوديل سلفات و البولة»، العلوم 215، 1243 ـ 1245 (1982).

عزل جينة الحثل العضلي:

موناكو أ. ب.، وزملاؤه، «عزل قطع الـ د.ن.أ لأجزاء من جينة حثل دوشين العضلي»، الطبيعة 323، 646 ـ 650 (1986).

أربع مقالات تصف عزل البروتين الطليعي للنشواني وتحديد جينتها على الصبغي 21:

غولدجابر، د.، ليرمان، م. أي.، مك برايد، أو. دبليو.، سافيوتي، يو.، و غادجدوسيك، د. سي.، «تحديد وتعيين مكان الـ د.ن.أ المرمز لبروتين الدماغ النشواني في داء ألزهايمر»، العلوم 235، 877 ـ 880 (1987).

كانغ، جيه.، وزملاؤه.، «البروتين الطليعي لبروتين النشواني أ 4 في داء ألزهايمر يشابه مستقبلاً على سطح الخلية»، الطبيعة 325، 733 ـ 736 (1987).

روباكيس، ن. ك.، وزملاؤه.، «الموضع الثانوي على الصبغي 21كيو21 للجينة التي ترمز لببتيد النشواني ـ بيتا في الأوعية الدماغية واللويحات العصبية (الهرمية) في الأشخاص المصابين بداء ألزهايمر وتناذر داون»، لانست 1، 384 ـ 385 (1987).

تانزي، ر. ي.، وزملاؤه.، «جينة البروتين النشواني بيتا: الـ د.ن.أ، وتوزع الـ ر.ن.أ الرسول، والارتباط الجيني قرب بؤرة ألزهايمر»، العلوم 235، 880 ـ 884 (1987).

الفصل 5

- تبقى نظرية التثليث بدون دعم ثابت، على الرغم من أن هنتنغتون بوتر ـ أحد أساتذتي في جامعة هارفارد والذي يعمل الآن في جامعة جنوب فلوريدا ـ يعتقد أن عدداً قليلاً من الخلايا قد ينقسم في دماغ الأجنة، مما يؤدي إلى تثليث الصبغي 21 والذي ينتج، بشكل متزايد على مدى عمر الشخص، مستويات عالية من ببتيد النشواني ـ بيتا ويسبب ألزهايمر. يستمر بحثه عن دليل أوضح.

دراسات

نظرية ميريام شويبر:

شويبر، م. أ.، «نظرية احتمال التماثل الجيني لداء ألزهايمر وتناذر داون». حوليات كلية نيويورك للعلوم 450، 223 ـ 238 (1985).

دراسة تظهر ارتباط أربع عائلات ألزهايمر بالصبغي 21:

سنت. جورج ـ هيسلوب، ب. هـ.، وزملاؤه، «خارطة العيب الجيني المسبب لداء ألزهايمر العائلي على الصبغي 21، » العلوم 235، 885 ـ 890 (1987).

الدراستان التي ظهر فيهما أن جينة البروتين الطليعي للنشواني لا ترتبط بداء ألزهايمر العائلي:

تانزي، ر. ي.، وزملاؤه.، «العيب الجيني في داء ألزهايمر العائلي لايرتبط بقوة بجينة البروتين ـ بيتا النشواني»، الطبيعة 329، 159 ـ 157 (1987).

فان برويكهوفن، سي.، وزملاؤها.، «فشل داء ألزهايمر العائلي لأن يعزل مع جينة النشواني ـ أ4 في عدة عائلات أوروبية»، الطبيعة 329، 153 ـ 155 (1987).

دراسة تدل على أن جينة البروتين الطليعي للنشواني قد تكون مضاعفة في مرضى ألزهايمر:

ديلابار، جيه، م.، وزملاؤه، تضاعف جينة النشواني بيتا في داء ألزهايمر وتناذر داون بالنمط الظاهري الطبيعي»، العلوم 235، 1390 ـ 1392 (1987).

ثلاث مقالات تظهر أن البروتين الطليعي للنشواني ليس مضاعفاً في مرضى داء ألزهايمر:

تانزي، ر. ي.، بيرد، ي. د.، لات، س. أ.، و نيف، ر. ل.، «جينة بروتين النشواني بيتا ليست مضاعفة في الأدمغة من مرضى داء ألزهايمر»، العلوم 238، 666 ـ 669 (1987).

سنت. جورج ـ هيسلوب، ب. هـ.، وزملاؤه.، «غياب تضاعف جينة الصبغي 21في داء ألزهايمر العائلي والمتفرق»، العلوم 664،238 ـ 666 (1987).

بودلسني، م. ب.، لي، جي.، وسيلكوي، د. جيه.، «الجرعة الجينية للبروتين الطليعي للنشواني بيتا في داء ألزهايمر»، العلوم 238، 669 ـ 671 (1987).

ثلاثة مقالات تصف إدخال مثبط البروتياز في البروتين الطليعي للنشواني:

تانزي، ر. ي.، وزملاؤه.، «منطقة مثبط البروتياز مرمزة الـ ر.ن.أ رسول الطليعي البروتين النشواني مترافق مع داء ألزهايمر»، الطبيعة 331، 528 ـ 530 (1988).

كيتاغوشي، ن.، تاكاهاشي، واي.، توكوشيما، واي.، شيوجيري، س.، و إيتو، هـ.، «طليعي غريب للبروتين النشواني لداء ألزهايمر يظهر نشاطاً مثبطاً للبروتياز»، الطبيعة 331، 530 ـ 532 (1988).

بونتيه، ب. وزملاؤه.، «الـ ر.ن.أ رسول جديد للنشواني 4أ يحتوي على منطقة متجانسة مع مثبطات بروتيناز السيرين»، الطبيعة 331، 525 ـ 527 (1988).

مقالات تظهر جميعها أن الشكل المثبط للبروتياز للبروتين الطليعي للنشواني هو في الواقع البروتياز نيكسين II، وهو بروتين في سلسلة التخثر:

فان نوستراند، دبليو. ي.، و كننغهام، د. د.، «تنقية البروتيناز نكسين II من الخلايا البشرية لصانعات الليف البشرية»، مجلة الكيمياء الحيوية 262، 8508 ـ 8514 (1987).

أولتيرسدورف، ت.، وزملاؤه، «الشكل المفرز من البروتين الطليعي لنشواني ألزهايمر بمنطقة كونتز هو البروتياز نيكسين ـ ",II الطبيعة 341، 144 ـ 147 (1989).

الفصل 6

ـ لا تزال جامعة هارفارد تعطي شهادات مصنوعة من ورق البرشمان النفيس.

دراسات

مقالات كمثال تصف أن الكتل المتشابكة تحتوي على بروتين يسمى تاو:

نوكينا، ن.، و إيهارا، واي.، «أحد المحددات المستضدية لليفات الحلزونية المزدوجة يتعلق ببروتين التاو، «مجلة الكيمياء الحيوية (طوكيو) 99، 1541 ـ 1544 (1986).

غروندكيه ـ إقبال، أي.، وزملاؤه، «بروتين التاو المترافق بالقنيات الدقيقة. مركب من ليفات ألزهايمر الحلزونية المزدوجة»، مجلة الكيمياء الحيوية 261، 6084 ـ 6089 (1986).

كوسيك، ك. س.، جواشيم، سي. ل.، وسيلكوي، د. جيه.، «بروتين التاو (تاو) المترافق مع القنيات الدقيقة هي مكون مستضدي أساسي لليفات الحلزونية المزدوجة في داء ألزهايمر»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 83، 4044 ـ 4048 (1986).

الدليل الكيميائي الحيوي أن لب الكتل المتشابكة مصنوع من التاو:

ويسشيك، سي. م.، وزملاؤه، «عزل قطعة من التاو المشتق من لب الليف الحلزوني المزدوج في داء ألزهايمر، «محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 85، 4884 ـ 4888 (1988).

غويدرت، م.، ويسشيك، سي. م.، كراوثر، ر. أ.، ووكر، جيه. ي.، وكلغ، أ.، «تنسيل وتحديد ترتيب الـ د.ن.أ المرمز لبروتين اللب من الليف الحلزوني المزدوج لداء ألزهايمر: تحديله على أنه بروتين التاو المترافق مع القنيات الدقيقة، «محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 85، 4051 ـ 4055 (1988).

تقرير عن قطعة من البروتين الطليعي للنشواني سام للخلايا العصبية:

يانكنر، ب. أ.، وزملاؤه، « السمية العصبية لقطعة من طليعي النشواني مترافقة مع داء ألزهايمر، «العلوم 245، 417 ـ 420 (1989).

تقريران يظهران أنه في الحالة الطبيعية فإن بروتيازاً يقسم البروتين الطليعي للنشواني ضمن منطقة النشواني ـ بيتا مانعاً تشكل النشواني:

سيسوديا، س. س.، كوو، ي. هـ.، بيروثر، ك.، أنتربيك، أ.، و برايس، د. ل.، «دليل على أن بروتين النشواني ـ بيتا في داء ألزهايمر لا يتأتى بالعمليات الطبيعية، «العلوم 248، 492 ـ 495 (1990).

إيتش، ف. س.، وزملاؤه، «قص ببتيد النشواني بيتا خلال المعالجة التشكيلية لطليعته، «العلوم 248، 1122 ـ 1124 (1990).

التقرير الأول للنشواني في دماغ:

كوهين، د. هـ.، فاينر، هـ.، جينسين أو.، وفرانغيون، ب.، «ليف النشواني في النزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني متعلق بالبروتين الغدي العصبي، التعقب بالغاما، «مجلة الطب التجريبي 158، 623 ـ 628 (1983).

الفصل 7

- فيما يتعلق بمعطيات الصبغي 19، فلقد ربطت معطيات سابقة من مختبرات جيري شيلنبيرغ سنة 1987 جينة على الصبغي 19 بداء ألزهايمر: شيلنبيرغ، جي. د.، وزملاؤه، «الترافق بين أليل الابوليبوبروتين سيII مع الخرف العائلي من نمط ألزهايمر»، مجلة الوراثيات العصبية 4، 97 ـ 108 (1987).

دراسات

تقارير عن طفرة جينة البروتين الطليعي للنشواني مع تشكل النشواني في الأوعية الدموية للمرضى من عائلة هولندية مصابة بداء نشواني نادر:

ليفي، ي.، وزملاؤه.، «طفرة جينة نشواني داء ألزهايمر في النزف الدماغي الوراثي، النمط الهولندي»، العلوم، 248، 1124 ـ 1126 (1990).

فان برويكهوفن، سي.، وزملاؤه، «جينة البروتين الطليعي للنشواني بيتا والنزف الدماغي الوراثي مع الداء النشواني (الهولندي)»، العلوم 248، 1120 ـ 1122 (1990).

تقرير لأول طفرة جينية في ألزهايمر (في جينة البروتين الطليعي للنشواني):

غوتي، أ.، وزملاؤها.، «انعزال طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني مع داء ألزهايمر العائلي، » الطبيعة 349، 704 ـ 706 (1991).

دراسة تظهر ارتباط داء ألزهايمر متأخر البدء بالصبغي 19:

بيريكاك ـ فانس، م. أ.، وزملاؤها.، «دراسات الارتباط في داء ألزهايمر العائلي: دليل على الارتباط بالصبغي 19»، المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية 48، 1034 ـ 1050 (1991).

دراسات تظهر السمية المباشرة للنشواني ـ بيتا على الخلايا العصبية في المزارع الخلوية وأدمغة الجرذان:

يانكنر، ب. أ.، دفي، ل. ك.، وكيرشنر، د. أ.، «آثار الضمور العصبي والسمية العصبية للبروتين النشواني بيتا: انعكاس الأثر بالببتيد العصبي تاكيكينين»، العلوم 250، 279 ـ 282 (1990).

كوول، ن. دبليو.، بيل، م. ف.، بوسكيغليو، جيه.، دفي، ل. ك.، ويانكنر، ب. أ.، «دراسة في النموذج الحي للآثار التنكسية العصبية للنشواني بيتا والحماية بالمادة ب»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 88، 7247 ـ 7251 (1991).

إظهار أن سمية النشواني ـ بيتا تتطلب تجمع الببتيد في ليفات نشوانية تحصل

بمجرد ترك البيتيد يهرم في أنابيب الاختبار:

بايك، سي، جيه.، والنسيفيتس، أ. جيه.، غلابيه، سي. جي.، و كوتمان، سي. دبليو.، «هرم البروتين النشواني بيتا في أنابيب الاختبار يسبب تراكم البيتيد والسمية العصبية»، أبحاث الدماغ 563، 311 ـ 314 (1991).

تقارير عن طفرتين آخريين في جينة البروتين الطليعي للنشواني في نفس الموقع كتلك التي وصفته بالأساس غوتي وزملاؤها في نفس السنة:

موريل، جيه.، فارلو، م.، غيتي، ب. وبنسون، م. د.، «طفرة في جينة البروتين الطليعي للنشواني مترافقة مع داء ألزهايمر العائلي»، العلوم 254، 97 ـ 99 (1991).

شارتيير ـ هارلين، م. سي.، وزملاؤه، «داء ألزهايمر باكر البدء المسبب عن طفرة في الموقع 717 من البروتين الطليعي للنشواني بيتا»، الطبيعة 353، 844 ـ 846 (1991).

الفصل 8

- يعطي الخط الطبي (ميدلاين) على شبكة المعلومات مؤشراً جيداً على نمو داء ألزهايمر المريع. تظهر معطيات المجلات الطبية أن عدد المقالات باللغة الإنكليزية التي يدخل «داء ألزهايمر» في عنوانها قد زاد من 95 في سنة 1980، إلى 1130 في سنة 1991.
- ظهرت مقالة لويس توماس «حول مشكلة الخرف» التي تتضمن الاستشهاد «مرض القرن» لأول مرة في مجلة المستكشف، في عدد آب/أغسطس 1981.
- نحن نعلم من مصادر موثوقة أن تعبير «التاويين» و «النشوانيين» ظهرت لأول مرة في مجلة طبية، لكننا لم نستطع أن نحدد تماماً المصدر الدقيق. استعملت هذه المصطلحات منذ أوائل سنة 1991.

دراسات

دراسة تظهر أن الكتل المتشابكة مصنوعة من بروتين التاو الذي عدل بكمية كبيرة من الفوسفات المرتبط:

لي، في. م. واي.، بالين، ب. جيه.، أوتفوس، ل. الابن، وتروجانوفسكي، جيه. كيو.، «أ68: وحدة أساسية لليبفات الحلزونية المزدوجة والأشكال المشتقة من بروتين التاو الطبيعي»، العلوم 251، 675 ـ 678 (1991).

نموذج الفئران المنقولة الجينات الأولي لم يحقق داء ألزهايمر كامل الإمراضية:

كوون، د.، وانغ، واي.، كاتالانو، ر.، ساردينا، جيه. م.، موراكامي.، ك.، وكورديل، ب.، «تشكل توضعات النشواني ـ بيتا في دماغ الفئران المنقولة الجينات»، الطبيعة 352، 239 ـ 41 (1991).

دراسة تظهر أن انتشار ألزهايمر في المجموعة السكانية العامة أعلى مما كان يعتقد سابقاً. مايقارب من 50 في المئة من الأشخاص فوق 85 سنة في عينة بوسطن كانوا يعانون من خرف من نمط ألزهايمر:

إيفانز، د. أ.، وزملاؤه. «انتشار داء ألزهايمر في مجموعة أشخاص المجتمع العجائز»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 262، 2551 ـ 2556 (1989).

الفصل 9

تقرير يظهر أن لويحات النشواني تحتوي على ألفا ـ أنتي كيمو تريبسين، التي تتوضع جينتها على الصبغي 14:

أبراهام، سي. ر.، سيلكوي، د. جيه.، وبوتر، هـ.، «التحديد الكيميائي المناعي لمثبط بروتياز السيرين ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين في التوضعات النشوانية الدماغية في داء ألزهايمر»، الخلية 52، 487 ـ 501 (1988).

أول تقرير يظهر ارتباط داء ألزهايمر العائلي باكر البدء بالصبغي 14:

شيلنبيرغ، جي. د.، وزملاؤه، «دليل الارتباط الجيني لبؤرة داء ألزهايمر العائلي على الصبغي 14»، العلوم 258، 668 ـ 671 (1992).

ثلاثة مقالات تؤكد ارتباط الصبغي 14 بداء ألزهايمر باكر البدء:

مولان، م.، وزملاؤه، «بؤرة لداء ألزهايمر باكر البدء على الذراع الطويل للصبغي 14، بالناحية الدانية بالنسبة لجينة ألفا 1 ـ أنتي كيمو تريبسين»، وراثيات الطبيعة 2، 340 ـ 342 (1992).

سنت. جورج ـ هيسلوب، ب.، وزملاؤه. «الدليل الجيني على بؤرة غريبة لداء ألزهايمر العائلي على الصبغي 14»، وراثيات الطبيعة 2، 330 ـ 334 (1992).

فان برويكهوفن، سي.، وزملاؤه، «التحديد على الخارطة للجينة المؤهبة لداء ألزهايمر باكر البدء على الصبغي 14كيو24,3»، وراثيات الطبيعة 335 ـ 339 (1992).

تقرير يظهر أن النشواني بيتا يتحد مع بروتين الأبوليبوبروتين ي. في نفس المقالة، وجد أن شكلاً من الأبوليبوبروتين ي يسمى أبوليبوبروتين 4 يترافق وراثياً مع داء ألزهايمر متأخر البدء:

سترتماتر، دبليو. جيه.، وزملاؤه. «الأبوليبوبروتين ي: الارتباط الجشع جداً بالنشواني بيتا وزيادة تكرر الأليل 4 في داء ألزهايمر متأخر البدء»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 90، 1977 ـ 1981 (1993).

واحد من التقارير المؤكدة الكثيرة التي تظهر أن جينة الأبوليبوبروتين هي علامة خطر لداء ألزهايمر متأخر البدء في الحالات المنفردة والعائلية:

كوردير، ي. هـ.، وزملاؤه، «مقدار الأليل نوع 4 من جينة الأبوليبوبروتين ي و خطر داء ألزهايمر في العائلات متأخرة البدء»، العلوم 261، 921 ـ 923 (1993).

مقالات كمثال تظهر لأول مرة أن النشواني بيتا يفرز بشكل طبيعي من قبل الخلايا العصبية وأنواع أخرى من الخلايا في الجسم وأنه يوجد في سوائل الجسم:

سوبيرت، ب.، وزملاؤه، «عزل وتحديد كمية ببتيد ألزهايمر النشواني ـ بيتا القابل للانحلال من السوائل الحيوية»، الطبيعة 359، 325 ـ 327 (1992).

هاس، سي.، وزملاؤه. «ببتيد النشواني بيتا ينتج من قبل مزارع الخلايا خلال الاستقلاب الطبيعي»، الطبيعة 359، 322 ـ 325 (1992).

شوجي، م.، وزملاؤه، «انتاج بروتين نشواني بيتا ألزهايمر بآلية تحلل البروتينات الطبيعية»، العلوم 258، 126 ـ 129 (1992).

بسكيليغو، جيه.، غابوزدا، د. هـ.، ماتسوديرا، ب.، و يانكنر، ب. أ.، «جيل من النشواني ـ بيتا في الطريق الإفرازي في الخلايا العصبية وغير العصبية»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 90، 2092 ـ 2096 (1993).

دراسات تظهر أن طفرة ألزهايمر في جينة البروتين الطليعي للنشواني تسبب زيادة في إنتاج النشواني ـ بيتا:

سوبيرت، ب.، وزملاؤه، «طفرة البروتين الطليعي للنشواني بيتا في داء ألزهايمر العائلي تزيد إنتاج البروتين بيتا»، الطبيعة 360، 672 ـ 674 (1992).

تحديد جينة داء هنتنغتون:

مجموعة أبحاث داء هنتنغتون المتعاونة. «جينة غريبة تحتوي على تكررات ثلاثية الأسس متوسعة وغير مستقرة على صبغيات داء هنتنغتون»، الخلية 72، 971 ـ 983 (1993).

تقرير عن الطفرة الرابعة لألزهايمر في البروتين الطليعي للنشواني، هذه المرة في عائلة سويدية:

مولان، م.، وزملاؤه، «طفرة إمراضية ربما لداء ألزهايمر في جينة البروتين الطليعي للنشواني في النهاية الأمينية للنشواني ـ بيتا»، وراثيات الطبيعة 1، 345 ـ 347 (1992).

أول تقرير يظهر أن بعض طفرات ألزهايمر على جينة البروتين الطليعي للنشواني تؤدي إلى زيادة في نسبة شكل أطول للنشواني ـ بيتا يسمى النشواني ـ بيتا 42 (الشكل الأكثر وجوداً هو النشواني ـ بيتا 40):

سوزوكي، ن.، وزملاؤه، «زيادة نسبة البروتين النشواني ـ بيتا الطويل بسبب طفرات طليعي البروتين بيتا العائلي (البروتين الطليعي للنشواني بيتا 717)»، العلوم 264، 1336 ـ 1340 (1994).

دراسة تظهر أن الشكل الأطول للنشواني ـ بيتا، النشواني ـ بيتا 42، هو بذرة تشكل لويحات النشواني ولذلك فهو النشواني ـ بيتا «السيئ»:

جاريت، جيه. ت.، بيرغر، ي. ب.، و لانسبري ب. ت. الابن، «النهاية الكربوكسيلية من البروتين النشواني بيتا ضروري كبذرة لتشكل النشواني: عواقب في إمراضية داء ألزهايمر»، الكيمياء الحيوية 32، 4693 ـ 4697 (1993).

التحديد المبدئي للبريسينيلين 1، جينة داء ألزهايمر باكر البدء على الصبغي 14:

شيرنغتون، ر.، وزملاؤه، «تنسيل جينة تحمل طفرات في داء ألزهايمر العائلي باكر البدء»، الطبيعة 375، 754 ـ 760 (1995).

الفصل 10

- حتى الآن، تلقى أكثر من 650 مساعد تدريباً في مدرسة غلينر للعناية بالخرف.

دراسات

التحديد المبدئي للبريسينيلين 2، جينة داء ألزهايمر الباكر البدء على الصبغي 1:

ليفي ـ لحاد، ي.، وزملاؤه، «جينة مرشحة لبؤرة داء ألزهايمر العائلي على الصبغي 1»، العلوم 269، 973 ـ 977 (1995).

تقريران مؤكدان لجينة البريسينيلين 2 على الصبغي 1:

روغاييف، ي. أي. وزملاؤه.، «داء ألزهايمر العائلي في الأسرة الحاملة لطفرات في جينة على الصبغي 1 متعلقة بجينة داء ألزهايمر من النمط 3»، الطبيعة 376، 775 ـ 778 (1995).

لي. جيه. هـ.، و بوتر، هـ.، «التحديد وتحليل التعبير لجينة ممكنة لداء ألزهايمر العائلي على الصبغي 1 متعلقة بجينة داء الزهايمر نمط 3»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 92، 12180 ـ 12184 (1995).

دراسة تظهر أن المرضى الذين يحملون طفرات البريسينيلين يصنعون كمية أكبر من النشواني ـ بيتا كما يبدو في بلاسما الدم وخلايا الجلد:

شوينر، د.، وزملاؤه، «بروتين نشواني بيتا مفرز يماثل البروتين المفرز في اللويحات الهرمية في داء ألزهايمر يزداد في التجارب الحية بطفرات البريسينيلين 1 و 2 و جينة البروتين الطليعي للنشواني المرتبطة بداء ألزهايمر العائلي»، طب الطبيعة 2، 864 ـ 870 (1996).

أول دراسة تظهر مكان توضع البريسينيلين في الخلايا:

كوفاكس، د. م.، وزملاؤه، «البريسينيلين 1 و 2 المرافقان بألزهايمر: التعبيرالعصبوني في الدماغ وتوضعها في الأغشية داخل الخلوية في خلايا الثدييات»، طب الطبيعة 2، 224 ـ 229 (1996).

تقارير عن أول فأر منقول الجينات ناجح يبدي مظاهر نمط ألزهايمر:

غيمس، د.، وزملاؤه، «الإمراضية العصبية من نمط ألزهايمر في الفئران منقولة الجينات التي تظهر زيادة في البروتين الطليعي للنشواني ـ بيتا في717ف»، الطبيعة 373، 523 ـ 527 (1995).

هسياو، ك.، وزملاؤه، «عجز الذاكرة التلازمية، ارتفاع النشواني بيتا، ولويحات النشواني في الفئران المنقولة الجينات»، العلوم، 274، 99 ـ 102 (1996).

دف، ك.، وزملاؤه، « زيادة النشواني بيتا42 (43) في أدمغة الفئران التي تبدي طفرة بريسينيلين 1»، الطبيعة 383، 710 ـ 713 (1996).

دراسة تظهر أن النشواني ـ بيتا يبدأ بالتجمع في أدمغة الأجنة المصابة بتناذر داون:

تيلر، جيه. ك.، وزملاؤه، «وجود ببتيد النشواني ـ بيتا المحلول يسبق تشكل اللويحات النشوانية في تناذر داون»، طب الطبيعة 2، 93 ـ 95 (1996).

الفصل 11

- قدمت دراسة إيلي ليلي التي تظهر العلاقة بين الكولسترول العالي ونشواني الدماغ في المؤتمر السنوي الدولي لاتصالات رجال الأعمال على داء ألزهايمر في أيار/ مايو 1999.
- تذكر دراسة ظهرت في عدد نيسان/ أبريل 2000 من مجلة الكلية الأمريكية للتغذية أن الرجال في منتصف العمر الذين يتناولون التوفو مرة أو مرتين في

الأسبوع قد أظهروا دليلاً أكبر على التدهور العقلي من أولئك الذي يستهلكون توفو أقل. التفسير المحتمل هو أن الفيتو إستروجين في التوفو قد يثبط فعاليات خلوية مرتبطة بالتعلم.

دراسات

دراسة عن داء ألزهايمر في توائم حقيقية تدل على دور كل من العوامل الجينية والبيئية في المرض:

بريتنير، جيه. سي.، مورفي، ي. أ.، فولشتاين، م. ف.، و مغرودر ـ حبيب، ك.، «دراسات على التوائم في داء ألزهايمر: مداخلة في الآلية المرضية والوقاية»، علم الأحياء العصبي للهرم 11، 641 ـ 648 (1990).

مقالة تظهر أن الزنك يمكن أن يحرض التشكل السريع للنشواني بيتا عندما يمزج مع النشواني ـ بيتا في أنابيب الاختبار:

بوش، أ. أي.، «التحريض السريع لتشكيل النشواني ـ بيتا بالزنك»، العلوم 265، 1464 ـ 1467 (1994).

دراسة على التوائم تدل على أن الأدوية المضادة للالتهاب قد تحمي ضد داء ألزهايمر:

بريتنير، جيه. سي.، وزملاؤه، «علاقة عكسية بين العلاج بمضادات الالتهاب وداء ألزهايمر: نتائج أولية على دراسة ضابطة على التوائم»، الأمراض العصبية 44، 227 ـ 232 (1994).

مراجعة لدور الالتهاب في أدمغة مرضى ألزهايمر و ملخص عن التجارب الحديثة على الأدوية المضادة للالتهاب:

مك غير ي. جي.، و مك غير، ب. ل.، «أهمية الآليات الالتهابية في داء ألزهايمر»، علم الشيخوخة التجريبي 33، 371 ـ 378 (1998).

دراسة تظهر أن الڤيتامين ي مع السيليجينين ينقص تقدم داء ألزهايمر:

سانو، م.، وزملاؤه. «دراسة ضابطة للسيليجينين، والألفا ـ توكوفيرول، أو كل منهما كمعالجة لداء ألزهايمر»، الدراسة التعاونية على داء ألزهايمر، مجلة

بريطانيا الجديدة للطب 336، 1216 ـ 1222 (1997).

دراسات كمثال تظهر أن طفرات داء ألزهايمر في البريسيلينات قد يؤهب إلى موت خلوي مبرمج:

وولوزين، ب.، وزملاؤه. «مساهمة البريسينيلين 2 في الموت الخلوي: زيادة الفاعلية الأساسية التي تمنحها طفرات ألزهايمر»، العلوم 274 ـ 1710 ـ 1713 (1996).

كوفاكس، د. م.، وزملاؤه، «تفعيل الكاسباس ـ 3 المحرض بالستوروسبورين يعزز بطفرات البريسينيلين 1 في داء ألزهايمر في خلايا الدبقي العصبي البشرية»، مجلة الكيمياء العصبية 73، 2278 ـ 2285 (1999).

دراسة وبائية تدل على أن الاستروجين قد يحمي ضد ألزهايمر:

ستيفنز، د. سي.، وزملاؤه، «زيادة الأداء الذهني باستعمال الاستروجين في النساء الفاعلات في المجتمع غير الخرفات»، جمعية المسنين الأمريكية 47، 1171 ـ 1175 (1999).

تجربة حديثة تظهر أن الاستروجين غير فعال ضد داء ألزهايمر الخفيف إلى المتوسط:

مولنارد، ر. أ.، وزملاؤه، «المعالجة المعيضة للاستروجين لعلاج داء ألزهايمر الخفيف إلى المتوسط: تجربة مضبوطة عشوائية»، الدراسة التعاونية على داء ألزهايمر، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 283، 1007 ـ 1015 (2000).

دليل على أن الملاكمين الذي يحملون جينة الأبوليبوبروتين ي ـ 4 أكثر عرضة للخرف بسبب رض الرأس:

جوردان، ب. د.، ريلكن، ن. ر.، رافدن، ل. د.، جاكوبز، أ. ر.، بينيت، أ.، غاندي، س.، «أبوليبوبروتين ي إبسلون 4 مترافق مع أذية دماغية رضية مزمنة في الملاكمة»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 278، 136 ـ 140 (1997).

إظهار أن توليد النشواني ـ بيتا ينقص بإعطاء التستسترون:

غوراس، جي. ك.، وزملاؤه. «التستسترون ينقص الإفراز العصبي لببتيد النشواني ـ بيتا في ألزهايمر»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 97، 1202 ـ 1205 (2000).

الفصل 12

- ملاحظة يقدمها نان ليرد: «مع أن الكثير من الناس لا يدركون ذلك، فإن الدراسات الإحصائية أمر لا بد منه في ربط الجينات بالأمراض البشرية. إن المداخلة الإحصائية الجديدة التي أدت إلى ربط أ2م بداء ألزهايمر تعطي مثالاً واضحاً على هذا الجانب الإحصائي، الذي كثيراً ما يهمل، لقصة تعقب الجينات. عندما توضع جميع الجينات البشرية على الخارطة، فسوف نحتاج حتى إلى مزيد من التقدم في الطرق الإحصائية إذا كنا نريد أن نعرف الدور المعقد الذي تلعبه الآلاف من جينات عوامل الخطر ـ جينات مؤهبة تماماً كجينة أ2م ـ في الأمراض البشرية».

دراسات

مقالة علماء جامعة ديوك عن الارتباط بالصبغي 12:

بيريكاك ـ فانس، م. أ.، وزملاؤها، «مسح المجين الكامل في داء ألزهايمر متأخر البدء. دليل على بؤرة جديدة على الصبغي 12»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 278، 1237 ـ 1241 (1997).

مقالات كمثال تظهر الطفرات في جينة التاو التي تسبب الخرف الجبهي الصدغي:

هاتون، م.، وزملاؤه، «ترافق طفرات التبدل وتغير الازدواج في التاو مع الخرف الموروث ف ت د ب ـ 17»، الطبيعة 393، 702 ـ 705 (1998).

بوركاي، م.، وزملاؤه، «جينة التاو هي جينة مرشحة لخرف الصبغي 17 الجبهي الصدغي»، حوليات في الأمراض العصبية 43، 815 ـ 825 (1998).

سبيلانتيني، م. جي؛، وزملاؤه، «الطفرة جينة التاو في اعتلال التاو متعدد الأجهزة العائلي مع الخرف قبل الهرم»، محاضر الكلية القومية للعلوم (الولايات المتحدة الأمريكية) 95، 7737 ـ 7741 (1998).

تقرير يظهر أن خطر داء ألزهايمر متأخر البدء مترافق مع جينة أ2م:

بلاكر، د.، وزملاؤه، «ألفا 2 ـ ماكروغلوبولين مترافق وراثياً مع داء ألزهايمر»، وراثيات الطبيعة 357،19 ـ 360 (1998).

موجودات مختبر دينيس سيلكوي بأن البريسينيلين قد يكون المفرزة غاما:

وولف، م. س.، وزملاؤه، «اثنان من أسبارتات عبر الغشاء في البريسينيلين ـ 1 مطلوبان للانحلال البروتيني داخل الخلوي للبريسينيلين وفاعلية المفرزة غاما»، الطبيعة 398، 513 ـ 517 (1999).

اللقاح لداء ألزهايمر:

شينك، د.، وزملاؤه، «التلقيح بالنشواني ـ بيتا يضعف الإمراضية الشبيهة بألزهايمر في الفئران»، الطبيعة 400، 173 ـ 177 (1999).

أول تقرير عن المفرزة بيتا:

فاسار، ر.، وزملاؤه، «قص المفرزة بيتا للبروتين الطليعي لنشواني ألزهايمر بالبروتياز عبر الغشائية الأسبارتية ب أ سي ي»، العلوم 286، 735 ـ 741 (1999).

الخاتمة

دراسات

مقالة تقترح أنه يوجد خمس أو ست جينات أساسية لداء ألزهايمر مسؤولة عن الشكل المتأخر البدء إضافة إلى جينة الأبوليبوبروتين:

وارويك، دو ي.، وزملاؤه، «عدد بؤر الخلال في داء ألزهايمر متأخر البدء»، المجلة الأمريكية للوراثيات البشرية 66، 196 ـ 204 (2000).

تقرير عن طفرة تؤدي إلى شكل من نشواني الدماغ مشابه للنشواني ـ بيتا:

فيدال، ر.، وزملاؤه، «طفرة موقفة للرامزة في جينة ب ر أي مترافقة مع الخرف البريطاني العائلي»، الطبيعة 399، 776 ـ 81 (1999).

دراسة تظهر أن ببتيد النشواني ـ بيتا يمكن أن يطلق ارتكاساً التهابياً في الدماغ بتفعيل الخلايا الدبقية الدقيقة:

تان، جيه.، وزملاؤه، «تفعيل الخلايا الدبقية الدقيقة الناتج عن التفاعل سي د 40 ـ سي د 40 ل بعد تحريض النشواني ـ بيتا، » العلوم 286، 2352 ـ 5 (1999).

دراسة تظهر أن سمية النشواني ـ بيتا أعظم في أدمغة الفئران المتقدمة في العمر بالمقارنة مع الفئران اليافعة:

غويلا، سي.، وو، سي. ك.، ساروف، د.، لورينزو، أ.، يوان، م.، يانكنر، ب. أ.، «الهرم يجعل الدماغ اكثر عرضة لسمية البروتين النشواني ـ بيتا العصبية»، طب الطبيعة 4، 827 ـ 31 (1998).

تقرير يظهر أن كمية النشواني ـ بيتا توازي مقدار الخرف:

ناسلود، جيه.، وزملاؤه، «التوافق بين المستويات المرتفعة من ببتيد النشواني ـ بيتا في الدماغ والتدهور الذهني»، مجلة الجمعية الطبية الأمريكية 283، 1571 ـ 7 (2000).

تقرير يظهر أن التبدلات البنيوية في القشر الشمي الباطن (العامل في الذاكرة الحسية) تتوافق بشدة مع تقدم داء ألزهايمر كامل الظهور:

كيلاني، ر. جيه.، وزملاؤه، «استعمال التصوير بالرنين المغناطيسي البنيوي لتوقع من سيصاب بداء ألزهايمر»، حوليات في الأمراض العصبية 47، 430 ـ 439 (2000).

مصادر

داء ألزهايمر: المظهر المتغير

تأليف روبرت كاتزمان وكاثرين بيك، 387 صفحة، دار النشر الأكاديمية، سان دييغو، كاليفورنيا، 2000.

كما تصف الكاتبة كاثرين بيك، فإن هذا الكتاب المنشور حديثاً «يصف بيئة أبحاث ألزهايمر من سنة 1960 ـ 1980، وهو الوقت الذي وضع فيه حجر الأساس للنمو الهائل في الاهتمام بألزهايمر. تعطي المقابلات التي أجريت مع رواد تلك الفترة التكوينية نظرة لا نظير لها للمشاعر والمجادلات التي قادت الباحثين الكيميائيين الحيوين، ومقدمي العناية، وأفراد العائلات في تعاملهم مع المشاكل المعقدة التي يطرحها ألزهايمر».

منتدى أبحاث ألزهايمر

موقع على شبكة المعلومات: http://www.alzforum.org

مع أنه مخصص بشكل أساسي لجعل نتائج الأبحاث سهلة المنال بالنسبة للمحترفين، فإن موقع منتدى أبحاث ألزهايمر

على الشبكة مليء بالمواد التي يمكن أن يجدها غير ـ العلماء مفيدة. يشتمل الموقع، إضافة إلى تقارير آخر الأبحاث، مقابلات على الخط مع العلماء، والمقالات التي تشكل «أركاناً» ثابتة، ودليل المعالجة، وقائمة بأسماء الأدوية قيد الأبحاث، وارتباطات على الشبكة مفيدة لمقدمي العناية.

جمعية ألزهايمر

919 شارع نورث ميشيغان، بناء 1100

شيكاغو، إيلينويز 60611 ـ 1676

(800)272 ـ 3900

موقع على شبكة المعلومات: http://www.alz.org

البريد الإلكتروني info@alz.org

إن هدف جمعية ألزهايمر هو القضاء على داء ألزهايمر عبر تطوير الأبحاث مع دعم الرعاية من خلال خدمات المساندة للأشخاص وعائلاتهم. تمثل هذه الجمعية أكبر ممول خاص لأبحاث ألزهايمر وتقدم دعماً واسعاً وبرامج تعليمية عبر شبكة من 200 فرع محلي. للاتصال بالفرع المحلي في منطقتك، اتصل برقم 800 المجاني المذكور أعلاه.

مركز التعليم والتحويل لداء ألزهايمر

صندوق بريد 8250

سيلفر سبرينغ، ميريلاند 20907 ـ 8250

(800) 438 ـ 4380

الموقع على شبكة المعلومات:

http://www.alzheimer.org

البريد الإلكتروني: adear@alzheimers.org

خدمة تقدمها المؤسسة القومية للصحة على الهرم، يقدم مركز التعليم والتحويل لداء ألزهايمر مجموعة من المعلومات عن داء ألزهايمر، وتأثيره على العائلة والممارسيين الصحيين، والأبحاث الجارية والتجارب السريرية، والمنشورات المعنية.

مراكز جورج غلينر العائلية لألزهايمر

سان دييغو، كاليفورنيا

(619) 543 ـ 4700

الموقع على شبكة المعلومات:

http://www.alzheimerhelp.org

يؤمن موقع شبكة المعلومات المفيد هذا معلومات عن مراكز جورج غلينر العائلية لألزهايمر ومدرسة جورج غلينر للعناية بمرضى الخرف إضافة إلى نشاطات المجموعات الداعمة في منطقة سان دييغو.

المستكشف الطبي

الموقع على شبكة المعلومات:

http://www.healthfinder.gov

إن هذا المستكشف الطبي الذي صممته إدارة الولايات المتحدة للصحة والخدمات البشرية، بوابة مفيدة سهلة الاستعمال للأخبار والمعلومات عن كل موضوع صحي يمكن أن تتخيله تقريباً. إضافة إلى الصلات بالمجلات المقدمة على الخط، والقواميس الطبية، ومجموعات الدعم، فإنها تحتوي على كمية كبيرة من المعلومات المفيدة المتعلقة بداء ألزهايمر.

رحلة الذاكرة

الموقع على شبكة المعلومات:

http://www.memoryride.org

رحلة الذاكرة هي مجموعة راكبي دراجات هوائية غير رابحة مخصصة لمحاربة داء ألزهايمر. يزيد المشاركون من وعي العامة تجاه المرض إضافة إلى جمعهم للمساعدات المالية لأبحاث ألزهايمر.

جمعية مقدمي العناية العائلية القومية

(800) 896 ـ 3650

الموقع على شبكة المعلومات:

http://www.nfcacares.org

البريد الإلكتروني: info@nfcacares.org

إن جمعية مقدمي العناية العائلية القومية هي مؤسسة خيرية مخصصة لخدمة مقدمي العناية، وهي تؤمن موارد غير محدودة لمن يجد نفسه في دور مقدم للعناية.



ألوا ألزهايمر 1864 - 1915.

جيم غوزيلا، سيركا 1983. مع الامتنان لمستشفى ماساشوستس العامة.



الرئيس ريغان وجورج غلينر، 1982. مع الشكر والامتنان للبيت الأبيض.



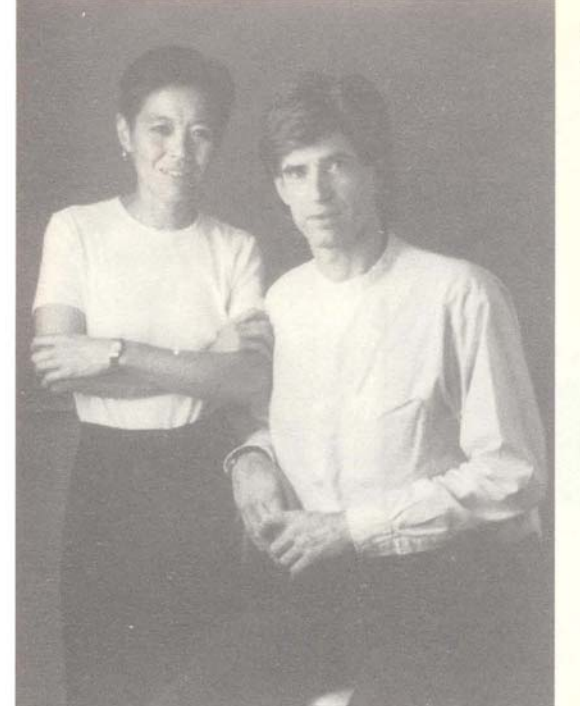
رودي تانزي وهنري ويسنيوسكي، 1998.

ستانلي بروسينور ونوروباثالوجيست الطبيب المختص بمرض الأعصاب دون برايس، وهو من أوائل الذين صمموا موديلات الحيوانات لأمراض التفسخ العصبي، 1993.



جون هاردي، 2000. تصوير: دورا كوڤاكس.

الثنائي بوب في حقل ألزهايمر: روبير تيري (يسار) وروبير كاتزمان. وأيضاً المتخصصة في علم الأحياء العصبي كاثرين بيك. المؤرخة المؤثرة في تاريخ الأبحاث الأولية لمرض ألزهايمر، سنة 2000. مع الامتنان لكاثرين بيك.



فرجينيا لي وجون تروجانوفسكي 1998. مع الامتنان لفرجينيا لي وجون تروجانوفسكي.

بروس يانكنر، 1997.



جامعة واشنطن/ باحثو سياتل، 1996 (من اليسار إلى اليمين) توم بيرد، جيري شلينبرغ، وإلين ويسمن. مع الامتنان لمؤسسة الحياة المدنية.

(من اليسار إلى اليمين) دينيس سيلكو، بلاس فرانجيون، كارميلا أبراهام، وهنري ويسسنيوسكي في كندا لأجل اجتماع خاص بالنشويات 1993. تصوير كارميلا أبراهام.

(من اليسار إلى اليمين) أشلي بوش، ستيفن يانكن، كولن ماسترز 1991. تصوير كارميلا أبراهام.

عائلة نونان، 1999. (خلف من اليسار إلى اليمين) مالكولم، جون، بوب، إيريك. (أمام) مورين، باتي، جولي، كاتي، فران. مع الامتنان لـ نونان.

أعضاء مختلفين من الوحدة المختصر بالعلم الجيني والمعمرين، 2000. (من اليسار إلى اليمين) روب موار، تاي وان كيم، دونا رومانو، رودي تانزي، دورا كوفاكس، وويلما واسكو. مع الامتنان لدورا كوفاكس.

«أذكر دائماً هذا الكتاب، لقد جعل تانزي Tanzi وپارسون Parson الحلم المعقد في متناول اليد... وهو في أحسن السبل نتاج إنساني لأحد أهم المهمات العلمية في زمننا» - نيوز داي News day.

«إن القصة تدعو إلى الحماس، والتطور رائع، وأسلوب الكتاب حيوي»

ـ نيو إنجلاند جورنال أوف مِدِسِن New Englanol Joornal of Medicine

«قصة مدهشة ـ تحوي جزءاً غامضاً، وآخر علمياً، بالإضافة إلى سيرة ذاتية. هذه القصة ليست نتاجاً عقيماً آخر لاكتشاف علمي»

پبليشر ويكلي Publishers Weekly

« حماس تانزي مؤثر جداً مثل الأطفال يعبرون عن أنفسهم بالإشارات؛ فالقراء يتمتعون بسعادة ويظهرون السرور بكيمياء تانزي الخاصّة»..

مجلة الإكرنومست The Economist

«بإتمام خارطة الجينوم، انتهى العصر البطولي (عالم الوراثة المغطى بالمجاهيل) لقد كان عصراً للأبطال يجذبهم الطموح ومنهم الأمراض والأوبئة، ويتنافسون لاحتلال المرتبة الأولى في الاكتشافات العظيمة.

ردمك: ٥ - ٣١٦ - ٤٠ - ٩٩٦٠
6000793

موضوع الكتاب: الزهايمر (مرض)
موقعنا على الانترنت:
http:/www.obeikanbookshop.com